FARMACOTERAPIA MODERNĂ A DEREGLĂRILOR DIGESTIVE

O floră echilibrată
O digestie sănătoasă

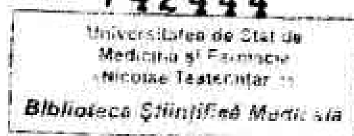
NOI

REALIZĂRI

POSIBILITĂŢI CU EFICACITATE DOVEDITĂ

Chişinău, 2017

FARMACOTERAPIA MODERNĂ A DEREGLĂRILOR DIGESTIVE



Chişinău, 2017

CZU 615.2+616.3
G 48

La elaboarea îndrumarului informativ (conduitei informative) „Farmacoterapia modernă a dereglărilor digestive", sub conducerea membrului corespondent AȘM, profesor universitar, medic farmacolog **Victor Ghicavîi,** au participat:

Ina Pogonea – conferențiar universitar, medic farmacolog,
Ianoș Corețchi – conferențiar universitar, medic farmacolog,
Lilia Podgurschi – conferențiar universitar, medic farmacolog.

În lucrare au fost folosite materiale informative și educaționale din diverse îndrumare, proiecte, protocoale și ghiduri contemporane (moderne) și imagini din diferite surse bibliografice.

Autorii și tipografia nu poartă responsabilitate de conținutul prospectelor incluse în îndrumar.

Tabelele cu caracteristica generală și particularitățile de administrare a medicamentelor nu prezintă reclamă, sunt materiale informative pentru cititori, precum și de instruire pentru studenți, și de perfecționare continuă a medicilor în farmacoterapie.

Redactor: **Lidia Serghienco-Ciobanu**

Machetare computerizată: **Svetlana Cersac**

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții
Ghicavîi, Victor
Farmacoterapia modernă a dereglărilor digestive / Victor Ghicavîi. – Chișinău: S.n., 2017 (FEP „Tipografia Centrală"). – 356 p.: tab.
Index alfabetic al medicamentelor, al substanțelor active: p. 348-355. – 800 ex.
ISBN 978-9975-53-847-3.

ISBN 978-9975-53-847-3.

CUVÂNT-ÎNAINTE

Afecțiunile organelor digestive continuă să fie una dintre cele mai actuale probleme de sănătate. Aproape fiecare al doilea om suferă de anumite dereglări ale tractului gastrointestinal (TGI). Cu regret, afecțiunile cronice ale stomacului, ficatului, intestinului, pancreasului sunt fundaluri foarte favorabile de evoluție a afecțiunilor oncologice, care în ultimele decenii se întâlnesc tot mai frecvent și „întineresc". La apariția problemelor cu TGI contribuie și „obiceiurile dăunătoare", și alimentarea incorectă, stresurile, modul de viață nesănătos; un rol semnificativ îl are și genetica. Revocarea tuturor acestor factori este aproape imposibilă și, astfel, afecțiunile vor evolua (apărea) la oameni și pe viitor. Medicina contemporană oferă toate posibilitățile pentru a le preveni și a le combate eficient.

În ultimele decenii au fost elaborate mai multe modalități noi de tratament și diagnostic corect al bolilor TGI. Pe piață au fost lansate numeroase substanțe medicamentoase care au modificat abordarea tratamentului, semnificativ l-au ușurat și au ameliorat rezultatele lui. Aceste modificări evoluează atât de rapid, încât uneori nici medicii nu reușesc să fie la curent cu toate tehnologiile, să cunoască toate medicamentele. Gastroenterologii, însă, într-o măsură oarecare, petrec regulat diverse perfecționări, care le permit să afle noutăți despre medicamentele moderne.

Pacienții nu posedă o astfel de posibilitate, dar dorința de a înțelege ce se petrece în organismul lor și ce se poate întreprinde în așa situații este foarte mare. Și aceasta este corect, deoarece nu numai medicul, dar și pacientul trebuie să cunoască care sunt tendințele în tratamentul contemporan al afecțiunii de care suferă.

Îndrumarul respectiv este destinat unor asemenea situații. El va ajuta în a cunoaște ce noutăți au apărut în lista medicamentelor

în ultimii ani; în înțelegerea standardelor de tratare a bolii, dar și cum se poate ieși de sub influența stereotipurilor învechite, însă pe larg răspândite, care provoacă mai multe daune decât beneficii.

Totodată, menționăm că ***îndrumarul nu este destinat pentru autotratament. Ultima decizie întotdeauna trebuie să fie a medicului!*** Și, cu cât mai devreme pacientul se va adresa la el, cu atât e mai bine. Majoritatea bolilor TGI e mult mai simplu de a le preveni și corecta la etapele inițiale, iar degenerarea celulelor în maligne, depistată la timp, deseori permite de a păstra nu numai viața ca atare, dar și calitatea ei.

LISTA ABREVIERILOR

ABC – antibioterapie
AINS – antiinflamatoare nesteroidiene
BRGE – boală de reflux gastroesofagian
CF – complicațiile farmacoterapiei
CHBP – ciroză hepatică biliară primară
COX – ciclooxigenază
C_{pl} – concentrație plasmatică
DAA – diaree asociată antibioticelor
DOXA – dezoxicorticosteron acetat
EMA – Agenția Europeană a Medicamentelor
EPM – enterocolită pseudomembranoasă
FIP – Federation International Pharmaceutical
GCS – glucocorticosteroizi
HAI – hepatită autoimună
HCl – acid clorhidric
HIV – virusul imunodeficienței umane
i/m – intramuscular
i/v – intravenos
i/vag. – intravaginal
INR – international normalised ratio (raportul internațional normalizat)
IPP – inhibitor al pompei protonice
LCR – lichid cefalorahidian
MG – mucoasă gastrică

OMS – Organizația Mondială a Sănătății
OPL – oxidare peroxidă a lipidelor
p/o – per os (intern)
PGE – prostaglandină E
RMN – rezonanță magnetică nucleară
s/c – subsutanat
SD – sindrom dispeptic
SII – sindromul intestinului iritabil
SM – sindrom de malabsorbție
TC – tomografie computerizată
TGI – tract gastrointestinal
TS – tratament de substituție
UA – unități de acțiune
UFC – unități formatoare de colonii
UI – unități internaționale
USG – ultrasonografie

CUPRINS

1. GASTRITĂ

Gastrita reprezintă inflamaţia mucoasei gastrice. La majoritatea pacienţilor boala are o formă cronică, adică evoluează un timp îndelungat şi se acutizează periodic. Starea se poate agrava pe fundalul tulburărilor alimentare, stresului, abuzului de alcool, dar uneori nu se poate face legătura între acutizare şi vreun motiv concret.

Persoanele la care ulterior se depistează gastrita, de obicei, vin la gastroenterolog cu acuze de pirozis, regurgitaţii frecvente, greţuri, senzaţie de preaplin în stomac, meteorism, tulburări de scaun, dereglarea poftei de mâncare. Nu întotdeauna există dureri sau acestea sunt moderate.

Inflamaţia îndelungată, cu timpul, poate conduce la modificarea celulelor mucoasei gastrice. Iniţial, o parte dintre acestea se atrofiază. Din acest motiv, secreţia de suc gastric se reduce şi apar probleme în digerarea alimentelor. Apoi are loc degenerarea treptată a celulelor (metaplazia şi displazia), care poate fi cauza dezvoltării cancerului gastric. Chiar dacă pentru aceasta este nevoie de decenii, nu putem să nu luăm în calcul acest risc.

Din cauza inflamaţiei îndelungate a mucoasei gastrice, se poate deregla sinteza vitaminei B_{12}, fapt care conduce la anemie.

Procesul inflamator activ reprezintă un cap de pod pentru modificările eroziv-ulceroase, motiv pentru care o consecinţă a gastritei poate deveni ulcerul gastric.

Cauza majoră a gastritei este pătrunderea în organism a bacteriei *Helicobacter pylori*. Aceasta populează mucoasa gastrică, fapt care determină o inflamaţie cronică. În ţara noastră, infestarea cu această bacterie cel mai des are loc în copilărie, la vârsta de 10-15 ani. În diferite regiuni ale Rusiei, între 70 şi 100% dintre locuitori sunt infestaţi cu Helicobacter. Totuşi, nu toţi au probleme gastrice, pentru că, paralel cu infecţia, dezvoltarea gastritei este influenţată şi de alţi factori. Un rol enorm revine secreţiei excesive de acid clorhidric

în stomac, care este caracteristică pentru majoritatea covârşitoare a bolnavilor cu gastrită (hiposecreţia se atestă, în principal, la persoanele vârstnice, la care deja s-a produs atrofierea considerabilă a celulelor mucoasei gastrice). Acţiunea acidului asupra mucoasei gastrice poate provoca în mod independent inflamaţia – uneori gastrita se dezvoltă anume din această cauză, iar bacteria *Helicobacter pylori* la bolnavi nu se depistează. Alţi factori sunt diverse tulburări de vascularizare a mucoasei gastrice şi deteriorarea mecanică a acesteia.

Toate acestea pot fi determinate de o serie de circumstanţe.

- **Particularităţile alimentaţiei** – abuzul de fast-food, semifabricate, de alimente picante, prăjite, aspre, de băuturi gazoase, un regim alimentar neregulat.
- **Acţiunea stresului**. La multe persoane, stomacul reprezintă organul-ţintă care este afectat atunci când se produc tulburări în sistemul nervos. Stresurile, stările depresive, anxietatea, distonia vegetativă vasculară cresc probabilitatea de gastrită.
- **Administrarea medicamentelor**. Cel mai frecvent, inflamaţia şi modificările eroziv-ulceroase în mucoasa gastrică sunt provocate de preparatele din grupa de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), pe care persoanele le folosesc ca să elimine durerea. Deosebit de periculoasă este administrarea necontrolată, îndelungată sau frecventă a acestora.
- **Viciile**. Alcoolul poate leza în mod direct mucoasa gastrică. Fumatul afectează vascularizarea mucoasei şi provoacă hiperaciditatea sucului gastric, fapt care, prin cumul, creează condiţii pentru inflamaţie.

Gastrita poate avea, de asemenea, o natură autoimună. Dintr-un motiv anumit, celulele sistemului imunitar consideră că mucoasa gastrică este un obiect străin şi o atacă. Dar astfel de cazuri sunt rare.

Pentru confirmarea diagnosticului „gastrită cronică" se efectuează gastro-duodenoscopia (examinarea suprafeţei interne a stomacu-

lui cu ajutorul unui dispozitiv special – endoscopul). Se recomandă ca în timpul acesteia medicul să preleveze o porţiune mică de mucoasă care ulterior va fi cercetată în laborator. O astfel de analiză ajută la depistarea inflamaţiei şi evaluarea modificărilor din celule (atrofie, stare de precancer etc.).

În unele centre medicale există endoscoape care permit nu numai examinarea mucoasei gastrice, dar şi cercetarea pereţilor stomacului cu ajutorul ultrasunetului. O astfel de metodă este denumită „endosonografia stomacului" şi se utilizează pentru a evalua dacă în peretele organului nu sunt tumori.

Analiza sângelui pentru anticorpi la bacteria *Helicobacter pylori* ajută la depistarea bacteriei. Cu acest scop poate fi folosit, de asemenea, un test respirator special sau analiza de mase fecale. Totodată, se efectuează radiografia stomacului cu bariu, analiza generală şi biochimică a sângelui.

Principiile de tratament

Pentru a trata inflamaţia mucoasei gastrice, trebuie eliminată bacteria *Helicobacter pylori*. Acest lucru însă este imposibil de realizat, dacă nu reducem agresivitatea sucului gastric. De asemenea, este important să înlăturăm manifestările gastritei: pirozisul, regurgitaţiile etc. Astfel, terapia este mereu una complexă, incluzând o combinaţie de preparate.

- **Inhibitorii pompei de protoni** (IPP) reprezintă componenta obligatorie în orice schemă de tratament al gastritei (cu excepţia gastritei cu hipoaciditate). Aceste preparate micşorează producţia de acid clorhidric în stomac, reducând acţiunea agresivă a acestuia asupra mucoasei gastrice. De asemenea, ele inhibă multiplicarea şi creşterea bacteriei *Helicobacter pylori*. Aceste preparate nu o pot nimici complet, dar sporesc efectul antibioticelor care realizează această sarcină. Prepa-

ratele antibacteriene sunt nerezistente la aciditate, în sucul gastric agresiv acestea își pierd proprietățile, motiv pentru care inițial trebuie normalizată aciditatea.

Inhibitorii pompei de protoni sunt niște remedii medicamentoase foarte eficiente. Acestea sunt permise pentru administrare îndelungată, inclusiv la pacienții cu afecțiuni hepatice severe.

- **H_2-histaminoblocantele.** Aceste preparate, de asemenea, reduc secreția de acid clorhidric în stomac, dar au un mecanism de acțiune diferit de cel al inhibitorilor pompei de protoni. Ele, de asemenea, se folosesc pe larg, dar după nivelul de siguranță și eficiență cedează semnificativ în fața IPP.
- **Preparatele antibacteriene.** Bacteria *Helicobacter pylori* poate fi distrusă cu preparate medicamentoase care au în calitate de substanță activă: amoxicilina, claritromicina, metronidazolul, levofloxacina, tetraciclina și compușii de bismut. În gastrită, se prescrie nu un antibiotic, ci o combinație din 3-4 preparate. Durata tratamentului cu acestea constituie între 10 și 14 zile. Nu mai devreme decât peste o lună după aceasta trebuie efectuată o investigație pentru a evalua dacă tratamentul a dat rezultate.

  Dacă s-a reușit lichidarea Helicobacterului, ulterior șansele de infestare repetată sunt infime – circa 1-3% pe an. Adică această infecție poate deveni iarăși cauza gastritei în cazuri foarte rare.
- **Antiacidele** sunt prescrise pentru a reduce arsurile specifice gastritei.
- **Prokineticele** sunt necesare dacă pe fundal de gastrită este dereglată funcția motorie a stomacului – capacitatea de a se contracta corect, de a amesteca alimentele cu sucul gastric, de a le propulsa spre duoden. Aceste preparate normalizează activitatea motorie a mușchilor gastrici.

- **Preparatele care stimulează producerea de acid clorhidric** sunt utilizate în tratamentul gastritei cu hipoaciditate.

În procesul tratamentului gastritei şi după acest, trebuie cruţat stomacul.

- Evitaţi produsele care contribuie la creşterea acidităţii sucului gastric. Acestea sunt ciocolata, cafeaua, citricele, bucatele prăjite, afumate, marinate, ketchup-ul, maioneza, diverse sosuri de carne şi ciuperci, legumele şi fructele acre, precum şi băuturile alcoolice. Cu cât mai mici vor fi cantităţile consumate, cu atât mai rapid şi mai simplu se va restabili mucoasa gastrică.
- Luaţi masa în porţii mici, fără grabă, niciodată nu mâncaţi în fugă.
- Renunţaţi la fumat.
- Dacă este posibil, însuşiţi metode de relaxare.

Inhibitorii pompei protonice

Indicaţiile principale

- Boala de reflux gastroesofagian (BRGE)
- Gastrita
- Ulcerul gastric şi duodenal
- Profilaxia şi tratamentul gastropatiilor provocate de administrarea preparatelor antiinflamatoare nesteroidiene
- Pancreatita acută şi acutizarea pancreatitei cronice.

Principiul de acţiune

Preparatele din acest grup blochează temporar anumiţi fermenţi ai celulelor mucoasei gastrice. Ca rezultat, producerea acidului clorhidric se reduce şi sucul gastric devine mai puţin agresiv. Efectul durează circa 30-48 de ore.

Particularităţi de administrare

Toţi inhibitorii pompei de protoni au o compoziţie chimică apropiată. Ei se deosebesc, în principal, prin viteza de absorbţie, durata de acţiune, precum şi prin alţi parametri.

La prima sau unica administrare a acestor preparate, efectul nu poate fi maxim. Pentru dezvoltarea efectului terapeutic complet sunt necesare circa 48-96 de ore. Însă multe persoane simt ameliorarea arsurilor deja peste o oră-două după administrarea preparatelor.

În doze standard, preparatele se vând în baza prescripției medicale și se folosesc conform indicației medicului în tratamentul unor maladii precum BRGE, ulcerul gastric și duodenal, esofagita, pancreatita. În ultimul timp însă, au apărut și inhibitori ai pompei de protoni care se pot procura din farmacii fără rețetă. Doza de substanță activă în aceștia este micșorată. Aceste preparate se folosesc în tratamentul arsurilor frecvente.

Selectarea inhibitorilor pompei protonice devine uneori o sarcină dificilă, deoarece răspunsul la aceste preparate este strict individual. Unul și același medicament la un pacient poate reduce semnificativ secreția de acid clorhidric, iar la altul efectul poate fi nesemnificativ. Unele persoane sunt nesensibile la aceste preparate, fapt determinat atât de factorii genetici, cât și de starea organismului. Astfel, preparatul și doza acestuia sunt selectate concret pentru pacientul respectiv, după care se ajustează în timp util, ținând cont de răspunsul la tratament. Pentru control, uneori se efectuează măsurarea acidității sucului gastric în 24 de ore – pH-metria intragastrică.

Preparatele pot fi administrate în cure îndelungate. Însă, din cauza probabilității efectelor adverse, medicul, atunci când prescrie aceste medicamente, trebuie să aleagă doza minimă sau o cură de tratament scurtă, care să fie adecvate pentru starea pacientului. Autotratamentul îndelungat este inadmisibil.

Cele mai frecvente efecte adverse

► Reacții alergice, diaree, constipație, grețuri, meteorism, cefalee. Mai rar: tulburări hematologice, dereglări hepatice.

Contraindicațiile principale

► Intoleranța individuală.

Denumirea comercială, producător	Forma de livrare	Particularitățile generale
Substanța activă – *Lansoprazol*		
Lansoprazol, LABORATORIOS LICONSA, S.A., SPANIA	Capsule gastrorezistente 15 mg, 30 mg.	Unul dintre preparatele cu cel mai rapid efect din acest grup. **Indicații**: dispepsie neulceroasă, ulcer gastric și duodenal, ulcer gastric benign, esofagită eroziv-ulceroasă și o serie de alte maladii și stări. Pot provoca diaree, creșterea sau scăderea poftei de mâncare, cefalee și o serie de alte efecte adverse. **Contraindicații:** hipersensibilitate la componentele preparatului, formațiuni maligne ale tractului gastrointestinal, sarcină (în special, trimestrul I), alăptare. **Regim de dozare:** de obicei, se administrează câte 30-60 mg de preparat pe zi. Aceste preparate se asimilează cel mai complet dacă sunt administrate pe nemâncate în orele dimineții, dar pot fi luate și seara, înainte de cină (iar dacă medicul a prescris administrarea de două ori – și dimineața, și seara). Capsulele trebuie înghițite întregi, fără a fi mestecate. Înghițirea unei capsule întregi de Lansoptol ar putea fi dificilă.
Epicur, FP Obolensky companie (Rusia)	Capsule, 30 mg.	
Lansoptol (KRKA D.D., Slovenia)	Capsule gastrorezistente 15 mg, 30 mg.	
Substanța activă – *Omeprazol*		
Omeprazol Compania farmaceutică Obolensky, Rusia	Capsule gastrorezistente, 20 mg	Cele mai studiate preparate din acest grup, prescrise frecvent. Se utilizează în ulcerul gastric și duodenal, în profilaxia și tratamentul pirozisului, în afecțiunile mucoasei gastrice, provocate de administrarea

Losek, Losek MAPS, Astra zeneca AB, Suedia	Capsule, comprimate gastrorezistente, 10, 20, 40 mg; pulbere liofilizată în fiole a câte 40 mg.	de antiinflamatoare nesteroidiene, precum şi într-o serie de alte maladii şi stări. Administrarea preparatului asigură inhibiţia rapidă şi eficientă a producţiei de acid clorhidric în stomac în timpul zilei şi al nopţii. Efectul maxim se dezvoltă peste 4 zile de tratament, după încheierea tratamentului efectul încetează spre sfârşitul zilei a 3-a – a 4-a. Comprimatul de **Losek MAPS** este compus dintr-o mulţime de microcapsule acoperite cu un film protector suplimentar. Datorită acestei structuri, substanţa activă nu este supusă acţiunii agresive a conţinutului gastric acid, ci ajunge în duoden şi se absoarbe aici foarte rapid şi fără pierderi. **Omez Insta** are formă de fabricare solubilă. Acesta acţionează deosebit de rapid. Astfel, tratamentul poate fi început cu acest preparat, continuând terapia cu preparate sub formă de comprimate sau capsule. Cele mai frecvente efecte adverse – xerostomie, inapetenţă, greţuri, vomă, meteorism, dureri abdominale, diaree, constipaţie, cefalee şi reacţii alergice. Preparatele pot interacţiona cu alte medicamente, motiv pentru care înainte să le administraţi trebuie să informaţi medicul despre toate medicamentele prescrise anterior. **Contraindicaţii**: sarcină, alăptare, copii. ■ Doza obişnuită la o priză de **Omeprazol, Losek, Omez, Gastrozol şi Ultop** constituie 20-40 mg, frecvenţa de administrare – de 1-2 ori pe zi.
Omez, Omez Insta, Dr. Reddy's Laboratories Ltd, India	Capsule, comprimate gastrorezistente, 10, 20, 40 mg.	
Gastrozol, Pharmstandard-Leksredstva, Rusia	Comprimate gastrorezistente, 20 mg.	
Ultop, KRKA D.D., Slovenia	Capsule, gastrorezistente, 20, 40 mg.	

		Preparatul se administrează dimineaţa sau seara, cu 20-30 de minute înainte de mese. ■ **Losek MAPS** trebuie administrat dimineaţa. Comprimatul se înghite întreg, fără mestecare, cu lichid. De asemenea, comprimatul poate fi dizolvat în apă sau în lichid uşor acidulat, de exemplu, în suc de fructe. Soluţia obţinută va fi consumată în 30 de minute. ■ **Omez Insta** se administrează cu 30 de minute înainte de mese. Cura de tratament şi dozele de preparat sunt stabilite de medic. Este posibilă, de asemenea, administrarea intravenoasă a preparatelor **Losek** şi **Omez**, pentru care acestea se produc sub formă de pulbere liofilizată în fiole.
Substanţa activă – *Pantoprazol*		
Pantoprazol, TEVA Pharma, S.L.U., TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company, TEVA UK Ltd, Pharmachemie B.V.	Comprimate gastrorezistente, 20 mg, 40 mg.	Se utilizează în ulcerul gastric sau duodenal în faza de acutizare, în BRGE şi într-o serie de alte maladii şi stări. Particularitatea distinctă a preparatelor este probabilitatea scăzută de interacţiuni medicamentoase. Acestea pot fi un remediu de opţiune atunci când persoana necesită administrarea permanentă a unei cantităţi mari de medicament. Însă prin puterea de acţiune aceste preparate cedează în faţa majorităţii altor inhibitori ai pompei de protoni. Pot provoca dureri abdominale, diaree, constipaţii, meteorism, cefalee şi o serie de alte efecte adverse.

Controloc, Altana Germania	Comprimate 40 mg.	**Contraindicații**: hipersensibilitate la componentele preparatului, soic. Experiență de administrare la copii nu există, motiv pentru care preparatele sunt prescrise doar adulților. În sarcină și în perioada de alăptare se recomandă administrarea cu prudență a acestor preparate. ■ Doza medie de preparat constituie 40-80 mg pe zi. Durata curei de tratament este stabilită de medic. ■ **Controloc** trebuie administrat cu lichid, indiferent de mese. Comprimatul se înghite întreg, nu poate fi zdrobit sau dizolvat. Dacă preparatul a fost prescris 1 dată în zi, acesta va fi administrat dimineața. ■ **Nolpaza** se administrează cu o cantitate mică de lichid. Comprimatul nu trebuie mestecat, nici rupt. Dacă preparatul a fost prescris 1 dată în zi, se recomandă ca acesta să fie luat înainte de dejun, dacă de două ori pe zi – înainte de dejun și de cină.
Nolpaza, KRKA D.D., Slovenia	Comprimate gastrorezistente, 20 mg, 40 mg.	
Substanța activă – *Rabeprazol*		
Pariet, Eisai Ltd., Marca Britanie	Comprimate gastrorezistente, 10 mg, 20 mg.	Unul dintre preparatele cu cel mai puternic efect din acest grup. Se utilizează în toate maladiile acido-dependente, inclusiv, în evoluția severă a acestora. Efectul survine peste 1 oră după administrare și atinge nivelul maxim peste 2-4 ore. Durata de acțiune – 48 de ore. După suspendarea administrării, activitatea de producție a acidului clorhidric se restabilește pe parcursul a 2-3 zile. Preparatele, de obicei, sunt bine tolerate. Efectele adverse cel mai des sunt slabe sau

<table>
<tr><td>Zulbex, KRKA, d.d., Novo mesto</td><td>Comprimate gastrorezistente, 10 mg, 20 mg.</td><td rowspan="4">moderate şi poartă un caracter tranzitoriu. Sunt posibile cefalee, vertij, diaree, dureri abdominale, astenie, meteorism, erupţii cutanate şi xerostomie. Rareori se atestă reacţii alergice.
Contraindicaţii: hipersensibilitate la componentele preparatului, sarcină, alăptare şi copii. Pariet sub formă de comprimate de 20 mg este permis de la vârsta de 12 ani, celelalte preparate – de la 18 ani.
■ Pentru ameliorarea arsurilor şi a regurgitaţiei acide, la adulţi se prescrie Pariet sub formă de comprimate de 10 mg. Acestea trebuie administrate 1 dată în zi, dimineaţa înainte de mese, fără a le mesteca şi a le zdrobi. În lipsa efectului în primele trei zile de tratament, este necesar examenul specialistului. Cura de tratament maximă fără consultarea medicului – 14 zile.
■ În celelalte cazuri, se prescrie Pariet sub formă de comprimate de 20 mg, de 1-2 ori pe zi.
■ Comprimatele Zulbex, Ontime, No-flux şi Bereta se administrează fără a fi mestecate sau fracţionate, de obicei, câte 20 mg 1 dată în zi, dimineaţa.
■ Durata de tratament definitivă şi dozele tuturor preparatelor vor fi ajustate de medic în mod individual.</td></tr>
<tr><td>Ontime, TEVA, Marea Britanie</td><td>Comprimate gastrorezistente, 10 mg, 20 mg.</td></tr>
<tr><td>No-flux, Laboratirios Liconsa, Spania</td><td>Capsule, 20 mg.</td></tr>
<tr><td>Bereta, Verofarm, Rusia</td><td>Comprimate gastrorezistente, 10 mg.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Substanţa activă – Esomeprazol</td></tr>
<tr><td>Nexium, Astra Zeneca, Marea Britanie</td><td>Comprimate filmate gastrorezistente,</td><td>Preparate cu acţiune puternică, prescrise în BRGE şi esofagită de reflux erozivă. În componenţa terapiei combinate se utilizează în ulcerul gastric şi duodenal, asociat cu bacteria Helico-bacter pylori.</td></tr>
</table>

Emanera, KRKA, d.d., Slovenia	20 mg, 40 mg, granulate 10 mg în plic. Capsule gastro-re-zistente, 20 mg, 40 mg.	Pot fi folosite la pacienţii care administrează îndelungat antiinflamatoare nesteroidiene, în profilaxia şi tratamentul ulcerului gastric şi duodenal. La administrarea preparatelor sunt posibile cefalee, dureri abdominale, diaree, meteorism, greţuri, vomă, constipaţii şi o serie de alte efecte adverse. **Contraindicaţii:** hipersensibilitate la componentele preparatului, alăptare. În perioada de sarcină se administrează cu prudenţă, strict conform recomandărilor medicului. **Nexium** nu este utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani. **Emanera** este contraindicată până la vârsta de 12 ani, precum şi în intoleranţa ereditară la unele zaharuri. Se foloseşte cu prudenţă în insuficienţa renală severă. ■ Doza obişnuită a preparatului constituie 20-40 mg 1 dată în zi. Durata tratamentului şi dozele sunt ajustate în mod individual. ■ Comprimatele de **Nexium** se administrează cu lichid. Comprimatul trebuie înghiţit întreg, nu poate fi mestecat sau fracţionat. Dacă înghiţirea este dificilă, comprimatul poate fi dizolvat într-o jumătate de pahar de apă negazoasă. Nu trebuie folosite alte lichide, pentru că filmul de protecţie al microgranulelor se poate dizolva. Suspensia obţinută va fi administrată în cel mult 30 de minute după preparare.

		După aceasta, paharul va fi umplut cu apă pe jumătate, resturile vor fi amestecate şi băute. Microgranulele nu pot fi mestecate sau fracţionate. ■ Nexium se produce, de asemenea, în plicuri, care conţin granule pentru prepararea suspensiei. Această formă este destinată, în principal, copiilor şi adulţilor cu dificultăţi de înghiţire. Dacă trebuie administrate 10 mg de preparat, conţinutul unui plic se varsă într-un pahar cu 15 ml de apă. Pentru administrarea a 20 mg de preparat se varsă conţinutul a două plicuri într-un pahar cu 30 ml de apă. Pentru a administra 40 mg de preparat se varsă 4 plicuri într-un pahar cu 60 ml de apă. Conţinutul paharului se amestecă şi se aşteaptă câteva minute până la formarea unei suspensii. Aceasta poate fi luată imediat sau pe parcursul a 30 de minute după preparare, amestecând încă o dată înainte de administrare. Apoi în pahar se mai adaugă alte 15 ml de apă, se amestecă resturile şi se beau. Granulele nu vor fi mestecate sau fracţionate. ■ Capsulele de Emanera se înghit întregi, cu lichid, fără a fi mestecate sau fracţionate. Dacă sunt dificultăţi de înghiţire, capsula poate fi dizolvată până la descompunere în microgranule în 100 ml de apă negazoasă. După aceasta, soluţia se bea în decurs de o jumătate de oră, după care se adaugă alte 100 ml de apă negazoasă, resturile se amestecă şi se beau.

Blocantele receptorilor H_2-histaminici

Indicațiile principale

- Pirozis
- Gastrită
- Profilaxia și tratamentul ulcerului gastric și duodenal
- Pancreatită acută și acutizarea pancreatitei cronice.

Principiul de acțiune

Efectul principal al preparatelor din acest grup este reducerea producției de acid clorhidric în stomac datorită acțiunii asupra receptorilor H_2-histaminici specifici.

Particularități de utilizare

Primul preparat din grupul blocantelor receptorilor H_2-histaminici a început să fie utilizat în anul 1974. Aceasta a jucat un rol revoluționar în gastroenterologie: numărul de intervenții chirurgicale efectuate pentru tratamentul ulcerului gastric și duodenal s-a redus considerabil, calitatea vieții multor bolnavi cu pirozis și ulcer ameliorându-se.

Totuși ulterior, s-a dovedit că utilizarea largă a blocantelor receptorilor H_2-histaminici acționează doar asupra unei verigi a mecanismului care participă la producția de acid clorhidric și nu-l pot bloca complet. La administrarea repetată, eficiența lor scade. În plus, acestea produc numeroase efecte adverse, iar la unii pacienți nu au niciun efect.

După apariția inhibitorilor pompei de protoni (IPP), blocantele receptorilor H_2-histaminici se utilizează tot mai rar. S-a constatat că acestea cedează în fața clasei de medicamente noi, practic, după toți parametrii: intensitatea, durata de acțiune, numărul de efecte adverse – și doar viteza dezvoltării efectului la aceste două grupe este comparabilă.

Totuși blocantele receptorilor H_2-histaminici sunt prescrise și în prezent unor bolnavi. Acestea pot fi un remediu de opțiune la paci-

enţii asupra cărora inhibitorii pompei de protoni nu acţionează în virtutea unor particularităţi genetice. Uneori, acestea sunt alese din considerente economice, pentru că au un cost mai mic decât cel al inhibitorilor pompei de protoni.

În tratamentul infecţiei *Helicobacter pylori*, blocantele receptorilor H_2-histaminici nu sunt recomandate.

Cele mai frecvente efecte adverse

- Reacţii alergice
- Greţuri
- Xerostomie
- Constipaţie
- Diaree
- Dureri abdominale
- Scăderea tensiunii arteriale
- Bradicardie
- Aritmie
- Fatigabilitate
- Somnolenţă
- Cefalee şi vertij.

Preparatele din acest grup nu pot fi suspendate brusc, în caz contrar este posibilă creşterea bruscă a producţiei de acid clorhidric.

Din cauza faptului că preparatele pot provoca somnolenţă, în perioada tratamentului este necesară abţinerea de la conducerea automobilului sau de la alte activităţi care necesită o concentraţie sporită a atenţiei şi reacţii rapide.

Contraindicaţiile principale

- Intoleranţa individuală
- Sarcină
- Alăptare.

Denumirea comercială, producător	Forma de livrare	Particularităţile generale
Substanţa activă – *Ranitidină*		
Ranitidină, Antibiotice SA, România **Ranitidine LPH,** Labromed Pharma SA, România **Zantac,** Glaxo Wellcome S.A., Spania	Comprimate filmate 150 mg. Comprimate filmate 300 mg. Comprimate filmate 75 mg.	Indicaţii: tratamentul şi profilaxia ulcerului gastric şi duodenal, gastropatiei produse de AINS, pirozisul, esofagita erozivă, tratamentul şi profilaxia hemoragiilor din segmentele superioare ale TGI, precum şi alte maladii şi stări. Acţionează timp de circa 12 ore. Fumatul reduce eficienţa preparatelor. Pot provoca cefalee, senzaţie de oboseală, vertij, somnolenţă, insomnie, anxietate, depresie, tulburări reversibile de vedere. De asemenea, sunt posibile aritmie, scăderea tensiunii arteriale, greţuri, vomă, constipaţie, diaree, dereglări ale funcţiei hepatice şi alte efecte adverse. Pot interacţiona cu alte medicamente, crescând concentraţia lor în sânge şi, respectiv, toxicitatea acestora. Din acest motiv, înainte de iniţierea tratamentului, este necesarsă fie informat medicul despre toate preparatele prescrise anterior. Pot cauza o reacţie fals-pozitivă a probei de proteină în urină. Nu se utilizează la copii cu vârsta sub 12 ani. **Regim de dozare:** ■ **Ranitidina** şi **Zantac** în comprimate se administrează indiferent de mese, fără a fi mestecate, cu o cantitate mică de lichid.

		■ De obicei, se prescriu câte 150 mg de două ori pe zi (dimineaţa şi seara) sau 300 mg pe noapte. În caz de necesitate, medicul poate creşte doza până la 300 mg de două ori pe zi (în total 600 mg). ■ Durata tratamentului depinde de gravitatea şi caracterul maladiei şi este stabilită de medic. ■ **Zantac,** sub formă de comprimate efervescente, se utilizează în aceleaşi doze ca şi preparatul în comprimate obişnuite. Comprimatul efervescent de 150 mg va fi dizolvat în cel puţin 75 ml de apă, comprimatul de 300 mg – în cel puţin 150 ml de apă. ■ **Zantac** poate fi administrat, de asemenea, intravenos şi intramuscular. De obicei, această formă de medicament se foloseşte la bolnavii gravi, în tratamentul şi profilaxia hemoragiilor ulceroase.
Substanţa activă – *Famotidină*		
Famotidină, Farmstandart-Leksredstva SAD, Rusia.	Comprimate filmate, 20 mg, 40 mg.	Se utilizează în tratamentul şi profilaxia acutizărilor ulcerului gastric şi duodenal, precum şi în tratamentul şi profilaxia ulcerelor gastrice şi duodenale simptomatice (legate de administrarea AINS, de stres, postoperatorii). Se folosesc în eroziunile mucoasei segmentelor superioare ale TGI, esofagita de reflux, hemoragiile din segmentele superioare ale TGI (în componenţa terapiei complexe) şi în alte maladii şi stări.

Famotidină, Zentiva SA, România **Quamatel,** Gedeon Richter Plc, Ungaria **Quamatel mini,** Gedeon Richter, Plc, Ungaria	Comprimate filmate, 20 mg, 40 mg. Comprimate filmate, 20 mg, 40 mg, 20 mg, pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă. Comprimate filmate, 10 mg.	**Quamatel mini** este un preparat fără prescripție medicală și se utilizează în tratamentul dispepsiei funcționale pentru reducerea pirozisului, regurgitației acide și a altor simptome. Preparatele posedă o acțiune destul de îndelungată, de aceea pot fi administrate atât o dată, cât și de două ori pe zi. Pot provoca uscăciunea mucoasei bucale, scăderea poftei de mâncare, grețuri, vomă, dureri abdominale, creșterea activității enzimelor hepatice, constipație, diaree, scăderea potenței și a libidoului. De asemenea, sunt posibile cefalee, somnolență, insomnie, oboseală, agitație, depresie, vertij, scăderea tensiunii arteriale, bradicardie, aritmie și o serie de alte efecte adverse. Riscul de interacțiuni medicamentoase există, dar este mult mai mic decât la preparatele care au ca substanță activă ranitidina. Se administrează doar la adulți. ■ Comprimatele de **Famotidină** și **Quamatel** se administrează întregi (fără mestecare), cu o cantitate suficientă de apă. De obicei, preparatele se iau câte 20 mg de două ori pe zi sau câte 40 mg 1 dată pe zi, pe noapte. La recomandarea medicului, doza poate fi crescută până la 80-160 mg. Cura de tratament – 4-8 săptămâni, depinde de gravitatea maladiei și este stabilită de medic.

		▪ **Quamatel mini** se administrează întreg, cu o cantitate mică de apă. Dacă apare pirozis sau alte simptome de dispepsie se va administra 1 comprimat de preparat. Nu vor fi luate mai mult de două comprimate pe zi. Dacă simptomele nu se ameliorează după două săptămâni de administrare a preparatului, este necesar să vă adresați medicului. ▪ **Quamatel** se produce, de asemenea, sub formă de pulbere care se dizolvă într-un solvent special și se administrează intravenos. Acesta este folosit în staționar la pacienții care nu au posibilitatea să administreze preparatul *p/o*.

Preparate anti-Helicobacter

Indicațiile principale

➢ Gastrită și ulcer gastric și duodenal, provocate de infecția *Helicobacter pylori*.

Particularități de utilizare

Preparatele anti-Helicobacter reprezintă antibiotice moderne și alte preparate cu acțiune antimicrobiană. Acestea trebuie administrate în cure, cu respectarea dozelor și a duratei de administrare, recomandate de medic.

În prezent, există un număr semnificativ de diverse scheme de tratament anti-Helicobacter. În acestea sunt incluse, de obicei, două-trei antibiotice din diferite grupe farmacologice (precum și un inhibitor al pompei de protoni). Anume în cazul unei astfel de acțiuni masive probabilitatea de distrugere a *Helicobacter pylori* crește. Deci, se accelerează cicatrizarea ulcerelor gastrice și duodenale, scade riscul de acutizări noi ale gastritei și ulcerului.

Contraindicațiile principale

- Intoleranța individuală
- Sarcină
- Alăptare.

Cele mai frecvente efecte adverse

În perioada tratamentului, deseori apare vomă, inapetență, gust metalic și alte simptome neplăcute, dar nu foarte severe. La apariția acestora, schema de tratament nu trebuie întreruptă imediat. Medicul va sugera tactica de acțiune în astfel de situații.

De asemenea, este posibilă dezvoltarea diareii. În acest caz, trebuie să vă adresați specialistului. Eventual, pentru profilaxia și tratamentul acestui efect advers, medicul va prescrie preparate din grupul prebioticelor și probioticelor.

În caz de diverse reacții alergice, tratamentul este întrerupt forțat și în continuare se întreprind tentative de eradicare a bacteriei cu ajutorul antibioticelor din alte grupe.

Denumirea comercială, producător	**Forma de livrare**	**Particularitățile generale**
Substanța activă – ***Claritromicină***		
Claritromicină, KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia **Clabax,** Ranbaxy Laboratories Ltd., India	Comprimate filmate 250, 500 mg. Comprimate cu eliberare modificată, 250 mg, 500 mg, suspensie 250 mg/5 ml.	Antibiotice cu un spectru larg de acțiune. Se folosesc frecvent nu doar în tratamentul infecției *Helicobacter pylori*, dar și în terapia infecțiilor căilor respiratorii (angină, otită medie, sinuzită acută, bronșită, pneumonie). Este posibilă administrarea în chlamidioză, precum și în alte infecții. Reacțiile adverse severe apar rar. Uneori, însă, aceste medicamente provoacă grețuri, dureri abdo-

Clabax OD, Ranbaxy Laboratories Ltd., India	Comprimate, 500 mg.	minale, vomă, diaree, dereglarea funcţiilor hepatice. Sunt posibile, de asemenea, cefalee, insomnie, transpiraţie abundentă, dereglarea gustului şi alte efecte adverse. Pot interacţiona cu alte preparate. Persoanele care administrează medicamente în mod constant trebuie să comunice lista acestora medicului curant, care prescrie aceste antibiotice. **Contraindicaţii**: dereglări severe ale funcţiei hepatice sau renale, unele maladii cardiologice, trimestrul I de sarcină, alăptare. ■ Pentru a lichida *Helicobacter pylori,* la adulţi se prescriu, de obicei, 500 mg de preparat de două ori pe zi.
Clarbact, IPCA Laboratories Ltd., India	Comprimate, 250 mg, 500 mg.	
Clacid, Aesica Queenborough Limited, Marea Britanie	Comprimate filmate 250 mg, 500 mg, 125 mg/5 ml granule pentru suspensie orală.	
Clacid SR, BGP PRODUCTS Ltd., Marea Britanie	Comprimate cu eliberare prelungită, 500 mg.	
Fromilid, KRKA, d.d., Novo mesto, Sleovenia	Comprimate filmate 250 mg, 500 mg, 125 mg/5 ml granule pentru suspensie orală.	
Fromilid Uno, KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia	Comprimate filmate 500 mg.	
Ecozitrină, ABBA-RUS JSC, Rusia	Comprimate filmate 250 mg, 500 mg.	

Substanța activă – *Bismut trikaliu dicitrat*		
De-nol, Astellas, Pharma, Europe B. V., Olanda **Novo-bismol,** Compania farmaceutică Obolensky, Rusia	Comprimate filmate 120 mg. Comprimate filmate, 120 mg.	Preparatele inhibă sistemele enzimatice ale bacteriei Helicobacter, ceea ce o face neviabilă. Substanța activă pătrunde bine în mucusul gastric și se acumulează aici într-o concentrație ridicată. Efectul se dezvoltă rapid. Preparatele de bismut posedă, de asemenea, o acțiune astringentă și formează o peliculă protectoare la suprafața mucoasei intestinale, ceea ce accelerează cicatrizarea defectelor ulceroase. Aceste preparate sunt utilizate, de asemenea, cu succes în tratamentul diareii acute și cronice, inclusiv a diareii călătorilor. Alte indicații pentru administrare sunt sindromul intestinului iritat, asociat cu diaree, dispepsie funcțională. La utilizare sunt posibile grețuri, vomă, diaree, constipație, erupții cutanate, prurit și o serie de alte efecte adverse. **Contraindicații**: hipersensibilitate la componentele preparatului, dereglări ale funcției renale, sarcină, perioada de alăptare. La copii se administrează de la vârsta de 4 ani. ■ Preparatul se ia cu o cantitate mică de apă, cu 30 de minute înainte de mese.

		- La adulţi şi copii cu vârsta peste 12 ani – câte 1 comprimat (120 mg) de 4 ori pe zi sau câte două comprimate de două ori pe zi. - La copii cu vârsta de 8-12 ani – câte 1 comprimat de două ori pe zi. - La copii cu vârsta de 4-8 ani medicul ajustează doza în funcţie de masa corporală. Doza diurnă se împarte în două prize. ■ Durata curei de tratament poate constitui 4-8 săptămâni. În următoarele 8 săptămâni nu vor fi folosite preparate care conţin bismut.
Substanţa activă – *Tetraciclină*		
Tetraciclină, Valenta Pharmaceutica JSC, Rusia	Capsule 250 mg, comprimate filmate 0,1g, ung. 3% – 10 g, 15 g, 30g.	Antibiotic cu un spectru larg de acţiune. Se utilizează în schemele de tratament al infecţiei *Helicobacter pylori*, precum şi în alte maladii infecţioase. Se consideră un antibiotic foarte toxic, cu un număr mare de efecte adverse. În timpul administrării sunt posibile greţuri, vomă, inapetenţă, dureri abdominale, diaree, constipaţie, xerostomie, vertij, cefalee, modificarea culorii limbii, dereglarea provizorie a funcţiei hepatice. Sunt posibile, de asemenea, complicaţii micotice – apariţia candidozei bucale, vaginale. Măreşte sensi-

		bilitatea pielii la razele ultraviolete. Astfel, în timpul administrării tetraciclinei se va evita expunerea la razele solare şi nu se va vizita solariul. **Contraindicaţii**: insuficienţă hepatică, scăderea nivelului de leucocite, micoze, sarcină şi alăptare, vârsta sub 8 ani. ■ La adulţi, în schemele de tratament anti-*Helicobacter pylori*, preparatul va fi utilizat a câte 500 mg de 4 ori pe zi pe parcursul a 10-14 zile. Doza pentru copii cu vârsta peste 8 ani va fi calculată în funcţie de masa corporală.
Substanţa activă – *Metronidazol*		
Clion, Gedeon Rihter Plc, Ungaria **Metronidazol,** Pharmstandard, Rusia	Comprimate vaginale 100 mg. Comprimate 250 mg, supozitoare vaginale 500 mg, gel vaginal 1% – 30 g, 0.5% 100 ml sol. perf.	Preparat antibacterian, utilizat frecvent în schemele de tratament al infecţiei Helicobacter. Poate fi folosit, de asemenea, în tratamentul tricomoniazei, în profilaxia şi tratamentul infecţiilor în intervenţii chirurgicale, precum şi într-o serie de alte situaţii clinice. Provoacă deseori efecte adverse: greţuri, inapetenţă, gust metalic în gură. Sunt posibile, de asemenea, vomă, colici intestinale, constipaţii, xerostomie, inflamaţia limbii, stomatită, vertij, dereglarea coordonării mişcărilor, slăbiciune, hiper-excitabilitate, iritabilitate,

Metrogil, Unique Pharmaceutical Laboratories, India	0,5% 100 ml sol. perf., comprimate 200 mg, 400 mg, gel 30 g., suspensie pentru administrare orală (în flacoane de 60 sau 100 ml.	insomnie, cefalee şi alte efecte adverse. În timpul administrării se interzice categoric consumul de băuturi alcoolice. **Contraindicaţii**: intoleranţa individuală, scăderea nivelului de leucocite, insuficienţă renală şi hepatică, epilepsie, trimestrul I de sarcină, alăptare. ■ Preparatul se administrează în timpul meselor sau după mese, fără mestecare. Pentru a nimici bacteria Helicobacter se utilizează, de obicei, câte 500 mg de 3 ori pe zi.
Substanţa activă – *Amoxicilină*		
Amoxicilină, Dalkhimpharm, Rusia **Amosină,** Smithkline Beecham, Marea Britanie **Flemoxin Solutab,** Asstelas Pharma Europe, B.V. Olanda	Capsule, comprimate 250 mg, 500 mg, 1000 mg. Comprimate, capsule 0,25, 0,5 g, fiole 250 mg, 500 mg sau 1 g, pulbere pentru suspensie orală, 125 mg/5 ml. Comprimate 0,125, 0,25, 0,5, 1 g.	Antibiotice cu un spectru larg de acţiune, care se includ frecvent în schemele de tratament anti-*Helicobacter pylori*. De asemenea, pot fi utilizate în bronşită, pneumonie, angină, pielonefrită, uretrită, infecţii ginecologice şi alte infecţii. De obicei, sunt bine tolerate. Dar deseori provoacă reacţii alergice, inclusiv urticaria, edemul Quincke. Este posibilă dezvoltarea disbacteriozei, precum şi a unei serii de alte efecte adverse. **Contraindicaţii:** mononucleoză infecţioasă, limfoleucoză, hipersensibilitate la peniciline şi/sau

Hiconcil, Sandoy Gmb H, Austria	Capsule 0,25, 0,5, pulbere pentru suspensie orală, 250 mg/5 ml.	cefalosporine, precum şi o serie de alte maladii şi stări. ■ Pentru nimicirea bacteriei Helicobacter la adulţi se utilizează, de obicei, câte 1000 mg de 2-3 ori pe zi, mai rar – câte 500 mg de 4 ori pe zi. ■ Există forme de livrare care conţin într-un comprimat de la 125 mg până la 1 g de amoxicilină. Astfel, numărul de comprimate administrate depinde de faptul care preparat anume a fost procurat de pacient.

Antiacide

Indicaţiile principale

- Pirozis
- Regurgitaţie acidă
- Disconfort sau dureri în jumătatea superioară a abdomenului (ca remediu de prim ajutor sau în componenţa terapiei complexe)
- Gastrită şi ulcer gastric (numai în terapia complexă).

Principiul de acţiune

Antiacidele sunt nişte preparate medicamentoase care neutralizează aciditatea sucului gastric. Substanţele active principale ale antiacidelor reprezintă compuşii de magneziu, aluminiu şi calciu. Multe dintre preparatele antiacide moderne conţin, în afară de aceasta, componente suplimentare care acţionează asupra tractului gastrointestinal: anestezice, preparate ce reduc meteorismul şi altele.

Particularităţi

Toate componentele antiacidelor se împart, de obicei, în absorbabile şi neabsorbabile.

Sunt denumite **absorbabile** antiacidele care, după interacțiunea cu acidul clorhidric din sucul gastric, se asimilează și ajung în curentul sanguin. Un exemplu de astfel de antiacide este hidrocarbonatul de sodiu (bicarbonatul de sodiu), carbonatul de calciu și oxidul de magneziu. Avantajul principal al acestora este reducerea rapidă a acidității. Însă efectul unor astfel de antiacide este de scurtă durată, iar după ce acțiunea lor încetează, producția de acid clorhidric crește și mai mult (medicii denumesc aceasta „fenomenul rebound"). Totodată, atunci când bicarbonatul de sodiu alimentar interacționează cu acidul, are loc formarea bioxidului de carbon, care întinde stomacul și stimulează refluxul conținutului gastric în esofag. Absorbția în sânge a componentelor bicarbonatului de sodiu alimentar în cazul unei administrări repetate poate provoca o deplasare a echilibrului acido-alcalin al organismului. Administrarea îndelungată necontrolată a antiacidelor care conțin calciu poate provoca constipații și formarea calculilor de calciu în rinichi.

Antiacidele neabsorbabile nu ajung în sânge și acționează doar în tractul gastrointestinal. Componentele lor active sunt hidroxidul de aluminiu, fosfatul de aluminiu, hidroxidul de magneziu, trisilicatul de magneziu. Antiacidele neabsorbabile încep să acționeze mai târziu decât cele absorbabile, dar au o acțiune mai lungă.

Compușii de aluminiu contribuie la încetinirea motilității intestinale. De aceea, în cantități mari ele pot provoca constipație. Compușii de magneziu, dimpotrivă, au o acțiune laxativă. Pentru acest motiv, în majoritatea preparatelor antiacide neabsorbabile moderne sunt utilizate combinații de compuși de magneziu și aluminiu.

Antiacidele neabsorbabile sunt capabile să neutralizeze parțial acțiunea substanțelor toxice și a bilei asupra mucoasei gastrice. Compușii de aluminiu contribuie la formarea unei pelicule protectoare pe suprafața țesuturilor lezate.

Un loc aparte în grupul antiacidelor revine **alginatelor** – preparatelor ce conțin acizi alginici. Sursa acestora sunt algele brune. După administrarea unor asemenea preparate, în stomac se formează un fel de barieră-plută care amintește după consistență marmelada.

Această plută iese la suprafaţa conţinutului gastric şi nu îi permite să ajungă în esofag. Acest efect se menţine timp de 4-5 ore. Totodată, gelul care se formează acoperă mucoasa esofagului, dar şi pe cea a stomacului, protejând-o de acţiunea acidului clorhidric, a bilei şi a altor factori agresivi. Datorită acestui fapt, la pacienţi dispare nu numai pirozisul, dar şi senzaţia de amar în gură.

Între formele de fabricare a preparatelor antiacide, cele mai răspândite sunt: comprimatele, comprimatele de supt, suspensia în flacon şi în plicuri, care conţin o doză de medicament la o priză. Eficienţa acestora diferă uşor. Suspensiile sunt compuse din particule mai mici decât comprimatele, de aceea ele se dizolvă şi acţionează mai rapid. Însă administrarea suspensiei nu întotdeauna este comodă pentru pacienţii care duc un mod de viaţă activ. De aceea, multe persoane administrează suspensii în condiţii casnice, iar comprimate – în locuri publice. Totodată, trebuie să reţinem faptul că atunci când comprimatul se mestecă sau se dizolvă în gură în prealabil, acesta va fi mai eficient decât atunci când se înghite întreg.

În majoritatea cazurilor, antiacidele se administrează la 1-1,5 ore după mese, atunci când alimentele deja părăsesc stomacul, iar producţia de acid clorhidric continuă. De asemenea, este posibilă administrarea cu 30 de minute înainte de mese sau în momentul de vârf al durerilor sau arsurilor.

Antiacidele pot împiedica absorbţia altor medicamente, de aceea trebuie luate cu două ore înainte sau peste două-patru ore după administrarea altor preparate.

Fără prescripţie medicală, antiacidele nu pot fi administrate un timp îndelungat. Dacă după 3-5 zile de administrare senzaţiile neplăcute se menţin, trebuie să vă adresaţi medicului de familie sau gastroenterologului.

Cele mai frecvente efecte adverse

- Reacţii alergice
- Constipaţii sau diaree (în funcţie de compoziţia preparatului şi de particularităţile individuale ale persoanei).

Contraindicațiile principale

- Intoleranța individuală.

Denumirea comercială, producător	Forma de livrare	Particularitățile generale
Substanța activă – ***Fosfat de aluminiu***		
Fosfalugel, Pharmatis, Franța	Plicuri 20% -16 g și 20 g.	Nu numai neutralizează acidul din stomac, dar și exercită o acțiune mucilaginoasă și adsorbantă. Formează un strat de protecție pe mucoasă. Contribuie la eliminarea toxinelor, a gazelor și microorganismelor pe toată lungimea tractului gastrointestinal. La adulți, preparatul se prescrie în ulcerul gastric și duodenal (în terapia complexă sau la etapa terapiei suplimentare), în gastrita cu funcție secretoare normală sau sporită, în hernia diafragmei, esofagita de reflux, diaree funcțională, tulburări gastrice și intestinale, provocate de intoxicație, de administrarea medicamentelor, substanțelor iritante, de alcool. La copii se utilizează de la naștere în esofagită, refluxul gastroesofagian, gastrită, ulcerul gastric și duodenal. Este posibilă administrarea în perioada de sarcină și alăptare. Uneori provoacă constipații, mai ales, la persoanele vârstnice și la cele cu un mod de viață sedentar.

		Contraindicaţii: insuficienţă renală severă. ■ Se produce sub formă de gel pentru uz intern în plicuri. Poate fi administrat ca atare sau dizolvat într-o jumătate de pahar cu apă. ■ În refluxul gastroesofagian, hernia diafragmei, preparatul trebuie administrat imediat după mese sau pe noapte. ■ În ulcerul gastric şi duodenal trebuie administrat peste 1-2 ore după mese sau imediat cum apar dureri. ■ În gastrită şi dispepsie este administrat după mese. ■ În maladii funcţionale ale intestinului gros trebuie administrat dimineaţa pe nemâncate şi pe noapte. ■ Administrarea se repetă dacă durerile apar între prize. Regimul de dozare: - adulţii şi copiii cu vârsta peste 6 ani – câte 1-2 plicuri de 2-3 ori pe zi; - copiii cu vârsta sub 6 luni – câte 4 g (1/4 de plic sau 1 linguriţă) de 6 ori pe zi după alăptare; - copiii cu vârsta peste 6 luni – câte 8 g (1/2 de plic sau 2 linguriţe) de 4 ori pe zi după alăptare.

Substanțe active – *Hidroxid de aluminiu + Hidroxid de magneziu*		
Almagel, Balkanpharma Troyan, Bulgaria **Maalox,** Sanofis Aventis S.p.A., Italia	Suspensie orală 170 ml. Comprimate masticabile, suspensie orală 100 ml, 250 ml.	Preparate antiacide clasice cu acțiune adsorbantă și mucilaginoasă. **Indicații:** gastrita, duodenita, ulcerul gastric și duodenal în fază de acutizare, acutizarea pancreatitei cronice (în tratamentul complex), pirozis și o serie de alte maladii și stări. La administrarea preparatului **Almagel** sunt posibile grețuri, vomă, modificări ale senzațiilor de gust, constipație. La administrarea îndelungată în doze mari, au loc dereglarea conținutului de ioni în organism, osteoporoză, dereglarea funcției renale și alte efecte adverse. La respectarea regimului de dozare recomandat de preparatul **Maalox**, efectele adverse sunt nesemnificative. Uneori sunt posibile: diaree, constipație, reacții alergice și alte efecte adverse. **Contraindicații**: - **Almagel** – dereglări accentuate ale funcției renale, boala Alzheimer, vârsta sub 10 ani, alăptare. În perioada de sarcină, Almagel va fi administrat sub controlul medicului cel mult 3 zile. **Maalox** – insuficiența renală cronică, vârsta sub 15 ani și o serie de

		alte maladii şi stări. Administrarea în timpul sarcinii este posibilă numai dacă beneficiul potenţial pentru mamă justifică riscul potenţial pentru făt. Femeile însărcinate nu trebuie să administreze preparatul în doze mari timp îndelungat. ■ **„Almagel"** se administrează, de obicei, peste 45-60 de minute după mese şi seara înainte de somn. Nu se recomandă consumul de lichide timp de 15 minute după administrare. ■ Înainte de fiecare administrare, flaconul trebuie agitat bine. Regim de dozare: - adulţi şi copii cu vârsta peste 15 ani – câte 1-2 linguri dozatoare (5-10 mg) de 3-4 ori pe zi, după necesitate, doza la o priză poate fi crescută la 3 linguri dozatoare;- copii de 10-15 ani – 1/2 din doza pentru adulţi. ■ **Maalox** se administrează, de obicei, de 3-4 ori pe zi, peste 1 oră după mese şi pe noapte sau atunci când apar dureri. ■ În esofagita de reflux, preparatul va fi administrat la un interval mai scurt, după mese. ■ Comprimate masticabile – câte 1-2 comprimate, dizolvându-le în gură sau mestecându-le bine.

		Suspensie – câte 15 ml (1 lingură sau 1 plic). Înainte de administrarea suspensiei, flaconul trebuie agitat bine sau plicul trebuie frământat bine între degete. ■ Cura de tratament nu va depăşi 2-3 luni. ■ În caz de disconfort după nerespectarea regimului alimentar, preparatul se administrează o dată, în dozele menţionate.
Substanţe active – *Hidroxid de aluminiu + Hidroxid de magneziu + Simeticonă*		
Almagel Neo, Balkanpharma Troyan, Bulgaria **Simalgel,** (Egyptian International Pharmaceutical Industries Co., Egipt)	Suspensie orală 10 ml. Suspensie orală 300 ml în flacoane.	Preparat combinat, care posedă o acţiune de reducere a acidităţii, adsorbantă şi mucilaginoasă, dar şi reduce balonarea. **Indicaţii:** pirozis, gastrită, meteorism, tulburări gastrointestinale provocate de nerespectarea regimului alimentar, administrarea de medicamente şi alte maladii şi stări. Poate provoca greţuri, vomă, constipaţie, diaree, dereglări ale gustului. **Contraindicaţii:** vârsta sub 10 ani, insuficienţă renală cronică şi alte maladii şi stări. ■ Preparatul se administrează peste 1 oră după mese şi pe noapte, în esofagita de reflux – la un interval mai scurt după mese.

		■ Este preferabilă administrarea preparatului în stare nedizolvată. Înainte de administrare, suspensia trebuie agitată bine. Nu se recomandă consumul de alimente mai devreme de 1,5 ore după administrare. ■ Dozarea pentru adulţi – câte 1 plic sau câte 2 linguri dozatoare de 4 ori pe zi. Doza de menţinere – câte 2 linguri dozatoare sau 1 plic de 4 ori pe zi timp de 2-3 luni. În utilizarea episodică (disconfort ca urmare a nerespectării regimului alimentar) – 1 plic sau 2 linguri dozatoare o dată. ■ La copii mai mari de 10 ani, se administrează, de obicei, 1/2 din doza pentru adulţi. **Simalgel** la adulţi se administrează câte 10 ml de 4 ori pe zi peste 1 oră după mese şi înainte de somn (dacă medicul nu a prescris altfel). În esofagita de reflux preparatul se administrează peste un timp scurt după mese. Cura de tratament constituie 2-3 luni. Administrarea ocazională (disconfort la alimentaţia incorectă) – 10 ml o singură dată. La copii peste 10 ani, doza este stabilită de medicul curant (de obicei, ½ din doza pentru adulţi).

Substanțe active – *Hidroxid de aluminiu + Hidroxid de magneziu + Benzocaină*		
Almagel A, Actavis, Islanda	Suspensie orală 170 ml.	Preparat combinat, care are în compoziție antiacide și un anestezic care produce un efect anestezic local. Efectul survine peste 3-5 minute și durează până la 70 de minute. **Indicații**: ulcer gastric și duodenal (faza de acutizare), gastrită acută și cronică cu funcție secretoare normală și sporită (faza de acutizare), esofagită de reflux, hernia diafragmei, duodenită, enterită, disconfort și dureri în regiunea stomacului, determinate de încălcarea regimului alimentar, administrarea medicamentelor, consumul de cafea sau de alcool, fumat. Preparatul este recomandat, în principal, în asistența urgentă. Poate provoca constipație, tulburări de gust, grețuri, vomă, spasme și o serie de alte efecte adverse. **Contraindicații:** vârsta sub 10 ani, dereglări accentuate ale funcției renale, sarcină, alăptare și o serie de alte maladii și stări. ■ Se recomandă administrarea preparatului câte 5-10 ml (1-2 linguri dozatoare) de 3-4 ori cu 10-15 minute înainte de mese.

		■ Durata maximă a tratamentului constituie 7 zile. Apoi, dacă este necesar, se trece la terapia cu preparatul Almagel. Înainte de folosire, flaconul cu suspensie trebuie agitat bine.
Substanţe active – *Alginat de sodiu + Hidrocarbonat de sodiu + Carbonat de calciu*		
Heviscon, Reckitt Benckiser Healthcare Ltd., Marea Britanie	Comprimate masticabile 250 mg, suspensie orală 100, 150, 300 ml.	Face parte din grupul de antiacide alginate. **Indicaţii:** eliminarea pirozisului şi regurgitaţiei acide, legate de hiperaciditatea sucului gastric şi refluxul gastroesofagian, precum şi a senzaţiei de greutate în stomac după mese, inclusiv în perioada de sarcină. La administrarea preparatului sunt posibile reacţii alergice. ■ Suspensia se administrează după mese şi înainte de somn. Regim de dozare: - la adulţi şi copii cu vârsta peste 12 ani – câte 10-20 ml, doza nictemerală maximă – 80 ml; - la copii de 6-12 ani – câte 5-10 ml, doza nictemerală maximă – 40 ml. ■ Comprimatele se administrează după mese şi înainte de somn, mestecând bine. Regim de dozare: - la adulţi şi copii cu vârsta peste 12 ani – câte 2-4 comprimate; - la copii sub 12 ani – conform prescripţiei medicale.

Substanța activă – ***Alginat de sodiu + Hidrocarbonat de potasiu***		
Heviscon forte, Reckitt Benckiser Healthcare Ltd., Marea Britanie	Suspensie pentru uz intern în flacoane a câte 80, 150 şi 250 ml şi în plicuri – 10 ml.	Preparatul este prescris după aceleaşi indicaţii ca şi Heviscon (vezi *Heviscon*), dar se deosebeşte de ultimul printr-un conţinut sporit de substanţă activă. Se foloseşte în caz de pirozis mai sever. Poate fi administrat în perioada de sarcină şi alăptare. La administrare sunt posibile reacţii alergice. **Contraindicaţii**: vârsta sub 12 ani. ■ Preparatul se administrează după mese şi înainte de somn, câte 5-10 ml. Doza nictemerală maximă – 40 ml.

2. BOALĂ ULCEROASĂ

Ulcerul reprezintă un defect local al mucoasei, deteriorarea integrității acesteia. În funcție de locul în care ulcerul s-a format, se deosebește ulcerul gastric și ulcerul duodenal. Acestea nu reprezintă o maladie, ci două maladii, dar mecanismul de dezvoltare a acestora și principiile de tratament sunt similare. Ambele boli sunt cronice și recidivante, cel mai des acutizările se atestă primăvara și toamna, dar pot să apară și în altă perioadă a anului.

Pentru ulcer sunt caracteristice durerile în partea superioară a abdomenului, sub foseta xifoidă. În ulcerul duodenal, durerile se intensifică, de obicei, pe stomacul gol și se reduc după mâncare, iar în ulcerul gastric – viceversa.

Alte manifestări includ grețurile, senzația de greutate și preaplin în stomac după mese, pirozisul, inapetența.

Ulcerul gastric și duodenal poate produce complicații grave. Cele mai periculoase sunt hemoragiile din ulcer și perforarea acestuia. Acestea sunt niște stări de urgență care impun ajutor medical imediat.

Ulcerul se epitelizează mereu cu formarea unei cicatrici. Dacă există multe cicatrici, acestea deformează mucoasa și se produce stenoza (îngustarea) lumenului organului, care poate determina dereglarea evacuării alimentelor și, în final, ocluzia. Un alt pericol este malignizarea, adică transformarea ulcerului gastric în cancer.

Factorii care determină dezvoltarea ulcerului sunt similari cu cei care provoacă gastrita:

- Infecția *Helicobacter pylori*. Acest microorganism patogen este vinovat în circa 60-70% din cazurile de ulcer gastric și 90-100% din cazurile de ulcer duodenal.
- Hiperaciditatea gastrică.
- Administrarea îndelungată și necontrolată a unor medicamente, cel mai des – antiinflamatoare nesteroidiene.

- Factorul neurogen, care joacă un rol mai mare în ulcer decât în gastrită. În cazurile când mucoasa gastrică este aproape normală, pe fundal de stres ulcerul se formează în doar câteva zile sau chiar ore.
- Predispoziția genetică este un factor nespecific gastritei, dar destul de tipic pentru ulcer.
- Viciile – fumatul, abuzul de alcool.
- Problemele asociate din partea altor organe și sisteme.

Principiile de tratament

Abordările în tratamentul ulcerului, în principal, sunt similare cu cele din tratamentul gastritei. Pentru a eradica bacteria *Helicobacter pylori* se folosesc **antibiotice**, pentru a reduce aciditatea sucului gastric – **inhibitori ai secreției gastrice.**

Comparativ cu gastrita, pentru ulcer este caracteristic un sindrom algic mai pronunțat. Pentru a ameliora durerile, pot fi utilizate preparate din grupul **M-colinoliticelor selective și neselective**. Acestea, de asemenea, micșorează producția de acid clorhidric, cresc rezistența celulelor mucoasei la lezare.

Uneori, în caz de ulcer trebuie consultat neurologul, pentru că normalizarea stării psihoemoționale contribuie la însănătoșire. Mai mult ca atât, orice medic are în arsenal preparate care, acționând asupra sistemului nervos, creează un fundal favorabil pentru tratamentul problemelor gastroenterologice.

Multă vreme s-a considerat că pentru vindecarea ulcerului este utilă folosirea unor preparate care stimulează regenerarea, de exemplu, actoveginul sau uleiul de cătină. Însă niciun studiu efectuat în cadrul medicinei demonstrative nu a arătat că aceste preparate au vreun efect, motiv pentru care nu are rost să ne tratăm doar cu ajutorul lor.

Afecțiunile ulceroase gastrice și duodenale cel mai des sunt de-

terminate de infecția *H. pylori* și de administrarea de AINS. Eradicarea *H. pylori* se poate obține prin utilizarea schemelor de tratament cu trei sau patru componente, care includ IPP, ABC și preparate de bismut coloidal.

Preparatele antibacteriene și schemele de eradicare a *H. pylori*

Tratamentul anti-Helicobacter este o terapie de opțiune (efectuarea acesteia este obligatorie) în ulcerul gastric, ulcerul duodenal, MALT-limfomul gastric, gastropatiile induse de AINS, de asemenea, reprezintă una dintre abordările terapeutice în dispepsia funcțională și o măsură de profilaxie a cancerului gastric.

Prescrierea terapiei de eradicare a *H. pylori* este oportună în gastrita cronică (inclusiv gastrita atrofică) și în cazurile în care se planifică o administrare îndelungată de IPP. Este posibilă prescrierea terapiei de eradicare a infecției *H. pylori* în anemia feriprivă (în cazul în care lipsesc motivele evidente) și în purpura trombocitopenică idiopatică. Medicamentele principale, incluse în schemele de tratament moderne, sunt: IPP ca preparate de bază, amoxicilina, claritromicina, tetraciclina (și gastroprotectorul subcitrat de bismut coloidal (bismut trikaliu dicitrat), care posedă activitate anti-*H. pylori*). Este posibilă efectuarea eradicării *H. pylori* în acutizarea ulcerului gastric sau a ulcerului duodenal și în faza de remisiune. În acutizarea ulcerului duodenal, după cura de eradicare a *H. pylori*, de obicei, se realizează monoterapia cu IPP până la 4 săptămâni, în acutizarea ulcerului gastric – până la 4-8 săptămâni. În funcție de situația clinică, medicul poate alege o schemă cu trei sau patru componente.

Schema cu trei componente

Include IPP în doză standard (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg, esomeprazol 20 mg) de 2 ori/zi în combinaţie cu claritromicină câte 0,5 g de 2 ori/zi şi amoxicilină câte 1 g de 2 ori/zi sau metronidazol câte 0,5 g de 3 ori/zi. Schema menţionată cu trei componente nu este prescrisă doar în cazul în care rezistenţa la claritromicină în regiunea dată este < 15-20%. Durata curei de tratament constituie 7-14 zile (pentru schema cu trei componente curele de 10 şi 14 zile sunt preferenţiale celor de 7 zile).

Schema cu patru componente

IPP în doză standard de 2 ori/zi şi bismut trikaliu dicitrat câte 120 mg de 4 ori/zi în combinaţie cu metronidazol câte 0,5 g de 3 ori/zi şi tertaciclină câte 0,5 g de 4 ori/zi. Durata curei de tratament constituie 10 zile.

Efectele adverse în efectuarea terapiei de eradicare sunt provocate, în principal, de medicamentele antibacteriene (de exemplu, gustul metalic în gură este determinat de metronidazol, diareea – de claritromicină, reacţiile alergice – de amoxicilină). Efectele adverse rareori sunt grave şi, de regulă, nu impun întreruperea tratamentului (≤5% din cazuri). Alte efecte adverse, contraindicaţii, atenţionări – vezi în descrierea separată a medicamentelor, inclusiv gastritele.

Dacă este posibilă efectuarea terapiei de eradicare în *acutizarea ulcerului duodenal necomplicat*, se folosesc H_2-histaminoblocante (ranitidină 300 mg/zi, famotidină 40 mg/zi) sau IPP, care sunt mai preferabili (omeprazol 20 mg/zi, lansoprazol 30 mg/zi, pantoprazol 40 mg/zi, rabeprazol 20 mg/zi, esomeprazol 40 mg/zi) timp de 4 săptămâni.

În lipsa cicatrizării ulcerului, cura se mai continuă alte 4 săptămâni. În *acutizarea ulcerului gastric necomplicat*, se folosesc H_2-histaminoblocante (vezi mai sus) sau IPP (vezi mai sus) timp de 4-8 săptămâni.

Avantajul principal al terapiei de eradicare a *H. pylori* este prevenirea recidivelor ulcerului gastric şi duodenal, cât şi a hemoragiei cu care se poate complica maladia. În cazuri rare, când este imposibilă prescrierea terapiei anti-*Helicobacter* sau aceasta este ineficientă, pentru prevenirea *recidivelor frecvente* se prescrie terapia de menţinere (ranitidină 150 mg/zi, famotidină 20 mg/zi) sau IPP (omeprazol 20 mg/zi, lansoprazol 30 mg/zi, pantoprazol 40 mg/zi, rabeprazol 20 mg/zi, esomeprazol 40 mg/zi) pe termen îndelungat (dacă este necesar – pe tot parcursul vieţii).

Denumirea comercială, producătorul	Forma de livrare	Particularităţile generale
Substanţa activă – *Bismut trikaliu dicitrat (subcitrat de bismut coloidal)*		
Novo-bismol Compania farmaceutică Obolensky, Rusia **De-nol** (Astellas Pharma B.V./Ortat ZAO, Rusia; *Astellas Pharma Europe B.V.*, Olanda)	Comprimate filmate, 120 mg. Comprimate filmate, 120 mg.	Gastroprotector: formează un complex helatic cu proteinele fundului ulcerului, exercită o acţiune mucilaginoasă selectivă asupra sectoarelor lezate ale mucoasei gastrice şi duodenale, protejând-o împotriva acţiunii HCl şi a pepsinei, sporind sinteza PGE, exercită o acţiune bactericidă (în raport cu H. pylori). Se foloseşte în schemele de terapie de eradicare complexă a H. pylori sau în calitate de protector al mucoasei gastrice. **Indicaţii:** ulcerul gastric, ulcerul duodenal, gastrita cronică, asociată cu H. pylori, (în combinaţie cu preparate antisecretoare şi antibacteriene), sindromul intestinu-

		lui iritabil cu diaree, dispepsie funcţională. **Contraindicaţii:** hipersensibilitate, sarcină, alăptare, insuficienţă renală, vârsta sub 4 ani. **Efecte adverse:** greţuri, vomă, gust metalic în gură. Este posibilă acţiunea resorbitivă a bismutului, inclusiv encefalopatia. **Atenţionări:** provoacă întunecarea culorii limbii şi colorarea maselor fecale în negru în legătură cu formarea sulfitului de bismut (va fi diferenţiat de hemoragie). În perioada tratamentului va fi exclus consumul de alcool. Nu se va administra cu lapte. Cu 30 de minute înainte şi după administrarea medicamentului se va evita consumul de alimente tari, băuturi, antiacide. **Doze şi mod de administrare:** la adulţi şi la copii cu vârsta peste 12 ani: p/o câte 120 mg de 4 ori/zi cu 30 de minute înainte de mese şi înainte de somn sau câte 240 mg de 2 ori/zi cu 30 min. înainte de mese. La copii de 8-12 ani: p/o câte 120 mg de 2 ori/zi cu 30 min. înainte de mese. La copii de 4-8 ani: p/o câte 8 mg/kg/zi, divizat în 2 prize cu 30 min. înainte de mese. Cura de monoterapie – până la 8 săptămâni.

Inhibitorii pompei protonice

Exercită acțiune antisecretoare datorită inhibiției H+, K+-ATP-azei (pompei protonice) a celulelor parietale ale mucoasei gastrice. Reduc secreția gastrică bazală și stimulată, indiferent de natura excitantului. După eficiență, sunt superioare altor preparate antisecretoare. Asigură un nivel intragastric de pH>3,0 pentru ≥18 ore/zi, fapt care contribuie la cicatrizarea defectelor eroziv-ulceroase în termene minimale (ulcerele duodenale se cicatrizează în 2 săptămâni la 63-93% dintre bolnavi și în 4 săptămâni – la 80-100% dintre bolnavi). Durata tratamentului în ulcerul duodenal constituie 2-4 săptămâni, în ulcerul gastric – 4-8 săptămâni. Fac parte din schemele terapiei de eradicare anti-Helicobacter.

Manifestă o eficiență similară, sunt comparabile după toleranță. Omeprazolul posedă capacitatea maximă de interacțiuni medicamentoase.

Indicații. Ulcer gastric, ulcer duodenal (inclusiv, complicat prin hemoragie gastrică – *i/v* în perfuzie), BRGE, gastropatia AINS, sindromul Zollinger-Ellison, alte maladii însoțite de hipersecreție gastrică.

Contraindicații: hipersensibilitate, sarcină, alăptare.

Efecte adverse. Diaree, grețuri și vomă, constipație, meteorism, dureri abdominale, cefalee, vertij, erupții cutanate și/sau prurit, urticarie, edem angioneurotic, bronhospasm, mialgie și artralgie, edeme periferice, slăbiciune, tulburări de vedere, depresie, xerostomie etc.

Atenționări: Vârsta sub 18 ani, cu excepția esomeprazolului, permis în tratamentul BRGE de la 12 ani, maladiile hepatice. Maschează manifestările cancerului gastric și fac dificilă stabilirea diagnosticului, motiv pentru care înaintea începerii terapiei trebuie exclusă formațiunea malignă. Probabil, cresc riscul multiplicării bacteriene excesive în intestinul subțire, al infecției cu *C. difficile* (care provoacă colită pseudomembranoasă). Pot reduce eficiența clopidogrelului în administrarea concomitentă a acestora. În caz de administrare îndelungată, cresc riscul de fracturi.

Denumire comercială, producător	Forma de livrare	Particularitățile generale
Substanța activă – *Omeprazol*		
Gastrozol, Pharmstandard-Leksredstva, Rusia **Omeprazol** Compania farmaceutică Obolensky, Rusia **Cisagast,** (PREO. MED.CS Prahaa.s., Republica Cehă) **Losec MAPS,** (Astra Zeneca AB, Suedia)	Caps., 20 mg. Caps., 10, 20 și 40 mg. Vompr. filmate, 10 și 20 mg; pulbere liof. p/prepar. sol. infuzabile, 40 mg (flac.).	**Indicații, contraindicații, mod de administrare**: vezi anterior. **Efecte adverse:** vezi anterior, de asemenea, există raportări privind erupțiile cu bule, sindromul Stevens-Johnson, necroliza toxică epidermală, anafilaxie, febră, fotosensibilizare, parestezii, nefrită interstițială, alopecie, tulburări de somn, ginecomastie, impotență, candidoza gastrointestinală, dereglări ale funcției hepatice, encefalopatii la bolnavii cu maladii hepatice severe, agranulocitoză, leucopenie, pancitopenie, trombocitopenie, hiponatriemie. La bolnavii cu stări grave s-au înregistrat excitație, depresie, halucinații, confuzie mintală. **Doze și mod de administrare:** în ulcerul gastric, ulcerul duodenal, BRGE: *p/o* câte 20-40 mg în 1 priză; în componența schemelor de terapie de eradicare anti-Helicobacter: câte 20 mg de 2 ori/zi; în gastropatia provocată de AINS: câte 20 mg 1 dată/zi – 4 săptămâni; dacă este necesar, cura se extinde cu încă 4 săptă-

Ultop, (KRKA, d.d., Novo Mesto S.A., Slovenia; *Sofarimex Industria Quimica e Farmaceutica Lda, Portugalia)*	*caps., 10, 20 și 40 mg;* liof. p/prepar. sol. infuzabile, 40 mg (flac.).	mâni, iar pentru profilaxia gastropatiei AINS: câte 20 mg 1 dată/zi. În situații de urgență și atunci când este imposibilă administrarea *p/o*, se administrează *i/v* 40 mg, diluate cu 100 ml de soluție de NaCl 0,9% sau soluție de glucoză 5%. La copii mai mari de 2 ani: *p/o* în reflux-esofagita severă câte 0,7-1,4 mg/kg/zi 4-12 săptămâni (doza nictemerală maximă – 40 mg) sub controlul pediatrului.
Substanța activă – *Lansoprazol*		
Epicur, Compania farmaceutică Obolensky, Rusia **Lanzoptol,** (*KRKA, d.d., Novo Mesto S.A.,* Slovenia) **Lanzan,** (*D-r Reddy's Laboratories Ltd*, India)	Caps., 30 mg.	**Indicații, contraindicații, mod de administrare:** vezi anterior. La bolnavii de vârstă înaintată și cu insuficiență hepatică doza va fi redusă de 2 ori. **Efecte adverse:** vezi Omeprazol. **Doze și mod de administrare:** în ulcerul gastric, ulcerul duodenal, BRGE: *p/o* câte 30 mg/zi în 1 priză; în ulcerul gastric și BRGE în componența terapiei de eradicare anti-Helicobacter: câte 30 mg de 2 ori pe zi.
Substanța activă – *Dexlansoprazol*		
Dexilant, (*TakedaPhar-*	Caps. cu eliberare modificată, 30 și 60 mg.	**Indicații:** terapia în cure și de menținere a esofagitei erozive și tratamentul simptomatic al BRGE.

maceutical Company Limited, Japonia)		**Doze și mod de administrare:** în BRGE *p/o* 60 mg sau 30 mg/zi în 1 priză, în funcție de forma maladiei.
	Substanța activă – *Pantoprazol*	
Controloc, (*TakedaGmbH,* Germania) **Nolpaza,** (*KRKA, d.d., Novo Mesto S.A.,* Slovenia) **Ulsepan,** (WORLD MEDICINE İLAÇ SAN. VE TIC. A.Ș., Turcia)	Compr. filmate, 20 și 40 mg; pulbere p/prep. soluției pentru admin. *i/v*, 40 mg (flac.). Compr. filmate, 20 și 40 mg, pulbere liof. p/prep. soluției *i/v*, 40 mg (flac.). Compr. filmate, 40 mg, pulbere liof. p/prep. soluției *i/v*, 40 mg (flac.).	**Indicații:** ulcer gastric și duodenal; afecțiuni eroziv-ulceroase gastrice și duodenale, determinate de administrarea remediilor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS); boala de reflux gastroesofagian (BRGE): esofagita de reflux eroziv-ulceroasă, tratamentul simptomatic al bolii de reflux non-erozive; stări hipersecretorii patologice, inclusiv sindromul Zollinger-Ellison; eradicarea Helicobacter pylori (în asociere cu tratamentul antibacterian). **Reacții adverse:** cefalee, astenie, vertij, somnolență, insomnie; ocazional – nervozitate, depresie, tremor, tulburări de vedere, acufene; diaree, xerostomie, creșterea poftei de mâncare, greață, eructații, vomă, meteorism, dureri în abdomen, constipație, erupții cutanate, urticarie, prurit. Rar poate provoca edeme și febră. **Contraindicații:** hipersensibilitate la pantoprazol și componentele preparatului; hepatită sau ciroză hepatică, asociată cu insuficiență hepatică severă.

		Atenţionări: până la iniţierea tratamentului, se va exclude prezenţa unui neoplasm gastric, deoarece preparatul poate masca simptomele şi întârzia stabilirea diagnosticului corect. Diagnosticul de reflux-esofagită trebuie să fie confirmat endoscopic. La pacienţii cu afectarea funcţiei hepatice se va monitoriza periodic nivelul plasmatic al enzimelor hepatice şi în caz de creştere a lor se va sista administrarea preparatului. Administrarea preparatului în sarcină e posibilă numai dacă beneficiile scontate pentru mamă justifică riscul potenţial pentru făt. Pantoprazolul se excretă în laptele matern, de aceea la necesitatea administrării preparatului se va întrerupe alăptarea la sân. **Doze şi mod de administrare:** în ulcerul gastric, ulcerul duodenal: *p/o* câte 40-80 mg/zi. La persoanele vârstnice cu insuficienţă hepatică: ≤ 40 mg/zi. Cura de tratament în ulcerul duodenal – 2 săptămâni; în ulcerul gastric şi în esofagita de reflux – 4-8 săptămâni. În insuficienţa hepatică: 40 mg 1 dată/zi. Administrarea intravenoasă este recomandată numai dacă admi-

		nistrarea orală nu este adecvată. Ori de câte ori tratamentul pe cale orală este posibil, tratamentul cu pantoprazol *i.v.* trebuie întrerupt și înlocuit prin administrarea pe cale orală.
Substanța activă – *Rabeprazol*		
Bereta, (Rusia) **Pariet,** (*Bushu Pharmaceuticals* Ltd, Misatofactory, Japonia) **Zulbex,** (*KRKA, d.d., Novo Mesto S.A.*, Slovenia) **Ontime,** (*Teva* Pharmaceuticals Ltd. Israel)	Compr. filmate, 10 și 20 mg.	**Indicații, contraindicații, mod de administrare:** vezi alte medicamente IPP. La pacienții cu ciroză hepatică severă, doza necesită a fi ajustată. **Doze și mod de administrare:** în ulcerul gastric: *p/o* 20 mg/zi în 1 priză pe parcursul a 4 săptămâni, în caz de cicatrizare insuficientă – suplimentar încă 4 săptămâni; în BRGE: 20 mg/zi pe parcursul a 4-8 săptămâni, în continuare în terapia de menținere 10-20 mg/zi. În infecția *H. pylori* în componența terapiei de eradicare: 20 mg de 2 ori/zi.
Substanța activă – *Esomeprazol*		
Nexium, (*AstraZeneca AB*, Suedia)	Compr. filmate, 20 și 40 mg; pulbere liof. p/prepar. sol. *i/v*, 40 mg (flac.).	Monoizomer, L-izomer al omeprazolului; comparativ cu ultimul, are o biodisponibilitate mai mare. **Indicații, contraindicații, atenționări, efecte adverse:** vezi Omeprazol.

Emanera, (*KRKA, d.d., Novo Mesto S.A.*, Slovenia),	Caps., 20 şi 40 mg.	**Doze şi mod de administrare:** *p/o*: în combinaţie cu terapia antibacteriană pentru eradicarea *H. pylori*, inclusiv în tratamentul ulcerului gastric şi celui duodenal, – esomeprazol 20 mg, amoxicilină 1 g, claritromicină 500 mg – toate medicamentele de 2 ori/zi pe parcursul a 7 zile. Tratamentul esofagitei de reflux erozive: câte 40 mg 1 dată/zi pe parcursul a 4 săptămâni; în cazul în care simptomele şi eroziunile esofagiene persistă – o cură suplimentară de 4 săptămâni. În terapia de menţinere îndelungată la persoanele cu esofagită pentru prevenirea recidivelor: 20 mg 1 dată/zi. În BRGE de formă neerozivă: 20 mg 1 dată/zi timp de 4 săptămâni; după ameliorarea simptomelor administrarea zilnică a preparatului poate fi întreruptă, trecând la regimul „la cerere" (câte 20 mg/zi pentru eliminarea simptomelor care apar). În profilaxia recidivei hemoragici din ulcerul peptic după hemostaza endoscopică: *i/v* în perfuzie 80 mg pe parcursul a 30 min., ulterior 8 mg/oră pe parcursul a 72 de ore.

Blocantele receptorilor H_2-histaminici

Inhibă secreţia de HCl datorită blocării receptorilor H_2-histaminici ai celulelor parietale ale mucoasei gastrice. Reduc secreţia bazală şi stimulată, micşorează volumul sucului gastric şi activitatea pepsinei. Determină cicatrizarea ulcerelor duodenale peste 4 săptămâni la 70-80% dintre pacienţi, a ulcerelor gastrice – peste 8 săptămâni la 87-94% dintre pacienţi. Administrarea într-o priză în doză nictemerală pe noapte este la fel de eficientă ca şi administrarea în două prize în 1/2 de doză (dimineaţa şi seara). Ranitidina şi famotidina sunt superioare cimetidinei după activitatea antisecretoare, au un spectru mai mic de efecte adverse, sunt mai inofensive sub aspectul interacţiunilor medicamentoase.

Indicaţii: BRGE; ulcer gastric; ulcer duodenal; sindromul Zollinger-Ellison; mastocitoză sistemică; ulcere gastrice şi duodenale simptomatice şi medicamentoase, acute şi cronice; profilaxia pneumoniei de aspiraţie determinate de refluxul conţinutului gastric în esofag (se utilizează înaintea anesteziei generale cu 4 ore înainte de începutul intervenţiei chirurgicale); hemoragii din segmentele superioare ale TGI; pancreatită cronică şi acută.

Dozele nictemerale standard de H_2-histaminoblocante

Preparatul	Doze pentru adulţi		Doze pentru copii	
	p/o	*parenteral*	*p/o*	*parenteral*
Ranitidină	300 mg în 1-2 prize	*I/m, i/v* (în bolus** şi în perfuzie***) câte 50 mg la fiecare 6-8 ore	1,25-2,5 mg/kg (≤0,3 g/zi) în 1-2 prize	*I/v* (în perfuzie***) 0,75-1,5 mg/kg (≤0,4 g/zi)
Famotidină	40 mg în 1-2 prize	*I/v* (în bolus** şi în perfuzie***) câte 20 mg la fiecare 12 ore	1-2 mg/kg (≤40 mg/zi) în 1-2 prize	*I/v* (în bolus** şi în perfuzie*** câte 1-2 mg/kg la fiecare 12 ore (≤40 mg/zi)

*În terapia de menţinere – *p/o* pe noapte în 1/2 doză; **≥ 2 min.; ***pe parcursul a 15-20 min.

Contraindicații: hipersensibilitate, sarcină, alăptare.

Efecte adverse. Diaree, modificarea testelor hepatice funcționale (uneori hepatită toxică), cefalee, vertij, oboseală, erupții. Rar: pancreatită acută, bradicardie, scăderea tensiunii arteriale, blocada AV, lungirea intervalului Q-T, stop cardiac (la administrarea *i/v* rapidă), confuzie mintală, depresie și halucinații (mai ales, la bolnavii în stare gravă sau de vârstă înaintată), reacții alergice, dereglări din partea sistemului sanguin (pancitopenie, leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie). Sunt posibile ginecomastia și impotența.

Atenționări: Vârsta sub 12 ani, maladii hepatice și renale. Pot masca simptomele de cancer gastric, este necesară supravegherea minuțioasă a bolnavilor cu simptomatică alarmantă și a pacienților vârstnici. Riscul de efecte cardiotoxice este crescut la bolnavii cu maladii cardiace, la administrarea *i/v* rapidă și administrarea în doze mari.

Doze și mod de administrare: Dozele nictemerale standard de H_2-histaminoblocante sunt prezentate în tabel. La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, doza va fi redusă în medie cu 50%. La bolnavii cu vârsta de peste 75 de ani, doza nictemerală va fi ajustată.

Denumire comercială, producător	**Forme de livrare**	**Particularitățile generale**
Substanța activă – *Ranitidină*		
Ranitidină, (Rusia)	Compr. filmate, 150 mg.	**Contraindicații, atenționări:** vezi anterior, precum și porfiria. **Efecte adverse:** vezi anterior, precum și excitație, tulburări de vedere, eritem polimorf, alopecie. **Doze și mod de administrare:** vezi tabelul „Dozele nictemerale standard de H_2-histaminoblo-

Zantac, (*GlaxoWellcome S.A.*, Spania; *Lozan Pharma GmbH*, Germania; *Glaxo Wellcome Production*, Franța; *Glaxo Smith Kline Manufacturing S.p.A.*, Italia)	Compr. filmate, 150 și 300 mg; comprimate efervescente 150 și 300 mg; sol. *i/v* și *i/m*, 25 mg/ml (fiole).	cante". În maladiile însoțite de o stare hipersecretoare accentuată a stomacului (sindromul Zollinger-Ellison, mastocitoză sistemică etc.), doza poate fi crescută la 600 mg/zi. În CC de 10-50 ml/min. doza se reduce până la 75% (sau se cresc intervalele între administrări până la 18-24 de ore), < 10 ml/min. – până la 50%. În ciroza hepatică, doza se reduce cu ≥1/3.
Substanța activă – *Famotidină*		
Famotidină, (Ozon SRL, Rusia) **Quamatel, quamatel mini,** (*Gedeon Richter S.A.D.*, Ungaria)	Compr. filmate, 20 și 40 mg. Liof. p/prep. sol. *i/v* (flac.), 20 mg; compr. filmate, 20 și 40 mg; mini-compr. filmate, 10 mg.	**Contraindicații:** vezi anterior, precum și ciroza hepatică cu encefalopatie hepatică (st. II-IV). **Efecte adverse, atenționări:** vezi anterior, precum și rar: anxietate, anorexie, xerostomie, urticarie, necroliză toxică epidermală. **Doze și mod de administrare:** vezi tabelul precedent. În maladiile însoțite de o stare hipersecretoare accentuată a stomacului (sindromul Zollinger-Ellison, mastocitoză sistemică etc.), doza poate fi crescută până la ≥ 160 mg/zi. În CC< 10 ml/min., doza se reduce cu 50%.

Antiacidele

Neutralizează acidul clorhidric (HCl), fără a influenţa producţia acestuia, micşorează activitatea proteolitică a sucului gastric. Debutul şi durata de acţiune depind de compoziţia şi forma medicamentoasă (comprimatele acţionează mai îndelungat) a preparatului, de solubilitatea acestuia şi de viteza de golire a stomacului.

Indicaţii. Dispepsie în tratamentul ulcerului gastric, duodenal şi al altor maladii însoţite de hipersecreţia de HCl; suplimentar la preparatele antisecretoare pentru suprimarea pirozisului la bolnavii cu BRGE (mai ales, în asociere cu refluxul duodenogastral).

Efecte adverse. *Antiacidele care conţin aluminiu* provoacă constipaţie. *Antiacidele care conţin magneziu* au efect laxativ. *Antiacidele care conţin calciu* provoacă constipaţie, fenomenul „ricoşeului" (creşterea secreţiei de HCl), hipercalcemie, alcaloză şi afectarea rinichilor, regurgitaţie (carbonatul de calciu). *Hidrocarbonatul de calciu* provoacă regurgitaţie, fenomenul „ricoşeului".

Atenţionări: Antiacidele nu trebuie prescrise sugarilor (cu precauţie – la copiii de la vârsta de 12 ani), nici administrate concomitent cu alte medicamente, pentru că este posibilă dereglarea absorbţiei acestora şi deteriorarea filmului gastrorezistent al formelor medicamentoase.

Hidroxidul de aluminiu formează fosfat de aluminiu insolubil, care se elimină cu masele fecale, în administrarea îndelungată poate determina micşorarea concentraţiei plasmatice a fosfaţilor şi mobilizarea acestora din oase. În caz de dereglare concomitentă a absorbţiei fosfaţilor, este posibilă dezvoltarea osteomalaciei şi osteoporozei, creşterea riscului de fracturi. La bolnavii cu insuficienţă renală, la administrarea îndelungată a *antiacidelor care conţin aluminiu* creşte riscul de acţiune toxică a aluminiului asupra creierului, oaselor şi glandelor paratiroide. Va fi evitată administrarea concomitent cu citratele care intensifică absorbţia aluminiului; va fi utilizat cu pruden-

ţă în insuficienţa cardiacă şi renală, în edeme, ciroza hepatică, după o hemoragie gastrointestinală suferită recent, pe fundalul regimului alimentar cu limitarea sării. În tratamentul îndelungat trebuie controlată periodic concentraţia plasmatică a fosfaţilor.

La bolnavii cu insuficienţă renală, *antiacidele care conţin magneziu* pot provoca hipermagneziemie.

La administrarea îndelungată a *antiacidelor care conţin calciu*, sunt posibile hipercalcemia şi alcaloza.

Hidrocarbonatul de sodiu nu va fi prescris bolnavilor aflaţi la regim alimentar hiposalin (în insuficienţa cardiacă, renală şi hepatică), femeilor însărcinate şi persoanelor vârstnice. În caz de administrare a unor doze mari, este posibilă alcaloza.

Preparate combinate

Denumire comercială, producător	**Forma de livrare**	**Particularităţile generale**
Substanţe active – *Hidroxid de aluminiu + Hidroxid de magneziu*		
Almagel, almagel A, Almagel neo, (*Balcanpharma-Troyan A.D.*, Bulgaria)	Suspensie orală (flac.).	**Compoziţie:** hidroxid de aluminiu gel 2,18 g, hidroxid de magneziu pastă 350 mg (almagel A – benzocaină – 109 mg) – în 5 ml de suspensie. Almagel neo – hidroxid de aluminiu gel – 340 mg (recalculat în hidroxid de aluminiu), hidroxid de magneziu pastă 350 mg (recalculat în hidroxid de magneziu), simeticonă emulsie 36 mg (recalculată în dimeticonă) – în 5 ml. **Indicaţii:** gastrită acută şi cronică, duodenită cronică, acutiza-

		rea ulcerului gastric și duodenal, BRGE, dispepsie funcțională. **Contraindicații:** hipersensibilitate, vârsta sub 4 luni, sarcină, hipofosfatemie, simptome de iritare a peritoneului, insuficiență renală, boala Alzheimer. **Efecte adverse:** vezi anterior: rar: vomă, schimbarea senzațiilor de gust, xerostomie. **Atenționări:** vârsta sub 12 ani, alăptare. Nu va fi utilizat dacă există dubii în privința diagnosticului, până la cercetarea secreției gastrice și prelevarea sângelui pentru analize biochimice. Între administrările preparatului și a altor medicamente va fi respectat un interval de ≥ 2 ore. În cazul tratamentului de cură, poate crește Cpl a gastrinei și pH-ul urinei. **Doze și mod de administrare:** în acutizarea ulcerului gastric și duodenal, BRGE, colecistită și pancreatită cronică: câte 1-2 linguri dozatoare de suspensie peste 1,5-2 ore după mese și înainte de somn; pentru suprimarea simptomelor de dispepsie, pirozis: de 4-6 ori/zi, dacă este necesar, doza la o priză poate fi crescută la 3 linguri dozatoare.

Maalox, (*Sanofi-Aventis S.p.A*, Italia; *Pfarmatis (pentru laboratorul Teraplix*) Franța)	Compr. masticabile; susp. orală (flac., plicuri).	**Compoziție**: compr.: hidroxid de aluminiu 400 mg, hidroxid de magneziu 400 mg. Suspensie orală: hidroxid de aluminiu 35 mg, hidroxid de magneziu 40 mg în 1 ml. **Indicații, contraindicații, atenționări:** vezi Almagel. **Efecte adverse**. constipație, spasme abdominale, gust de „var" în gură, îngroșarea și decolorarea maselor fecale, hipofosfatemie, hipermagneziemie. **Doze și mod de administrare:** în ulcerul gastric și ulcerul duodenal, BRGE: câte 1 doză (15 ml de susp. sau 1-2 comprimate) peste 1,5-2 ore după mese și înainte de somn 3-4 săptămâni.
Substanța activă – ***Fosfat de aluminiu***		
Fosfalugel, (*Pharmatis*, Franța)	Gel oral 20% (plicuri).	**Indicații:** ulcer gastric și duodenal, gastrită cronică, dispepsie funcțională, BRGE, hernie hiatală, diaree funcțională, tulburări gastrointestinale provocate de administrarea medicamentelor și intoxicație. **Contraindicații:** hipersensibilitate, insuficiență renală severă. **Efecte adverse:** constipație, grețuri, vomă, modificarea senzațiilor de gust. **Atenționări:** la persoanele vârstnice este posibilă creșterea Cpl a Al^{3+}. Nu poate fi administrat îndelungat fără prescripție medicală.

Substanțe active – ***Alginat de sodiu + Hidrocarbonat de sodiu + Carbonat de calciu***		
Gaviscon, gaviscon forte, *(Rec-kittBenckiserHealthcare (Marea Britanie) Limited,* Marea Britanie)	Compr. masticabile (alginat de sodiu 250 mg); susp. orală (flac.) (alginat de sodiu 0,5 g/1 g (forte) – în 10 ml).	**Indicații**: tratamentul simptomatic al dispepsiei determinate de hiperaciditatea sucului gastric și refluxul gastroesofagian. **Contraindicații**: hipersensibilitate; vârsta sub 12 ani. **Doze și mod de administrare**: la adulți și la copii cu vârsta peste 12 ani *p/o* câte 5-10 ml după mese și înainte de somn. Doza nictemerală maximă – 40 ml.

Preparate helatice și complexe

Denumirea comercială, producătorul	Forma de livrare	Particularitățile generale
Bismut trikaliu dicitrat vezi la capitolul „Gastrită" p. 29		
Substanța activă – ***Sucralfat***		
Venter, (KRKA, d.d., Novo Mesto S.A., Slovenia)	Comprimate, 1 g.	Gastroprotector; complex din hidroxid de aluminiu și octasulfat de zaharoză care posedă proprietăți gastroprotectoare, antiacide, adsorbante și mucilaginoase. **Indicații**: ulcer gastric, ulcer duodenal, ulcerații gastroduodenale simptomatice și de stres, esofagită de reflux. **Contraindicații**: hipersensibilitate, vârsta sub 4 ani, disfagie sau

		ocluzia intestinală, sarcină, hemoragie gastrointestinală, insuficiență renală severă. **Efecte adverse**: rar: constipație, diaree, grețuri, disconfort în regiunea epigastrică, xerostomie, erupții cutanate, prurit, cefalee, vertij, somnolență, dureri de spate. **Atenționări**: insuficiență renală, alăptare. **Doze și mod de administrare**: *p/o* câte 1 g cu 30-60 de minute înainte de mese, de 3 ori/zi, a 4-a oară peste 2 ore după ultima masă, pe parcursul a 4-6 săptămâni (până la 12 săptămâni).

3. DISPEPSIE FUNCȚIONALĂ. SINDROMUL DISPEPTIC

Sindromul dispeptic reprezintă un complex de simptome de disfuncție a segmentelor superioare ale TGI: dispepsie, dureri în regiunea fosetei xifoide, pirozis, intoleranța alimentară, regurgitație, balonare, grețuri, vomă, inapetență. Dispepsia, cel mai des, este o consecință a medicamentelor și a disfuncției segmentelor inferioare ale TGI (gastrită, duodenită, esofagită de reflux). Fenomenele dispeptice depind de medicamentele administrate, de doza și durata de administrate a acestora, de sensibilitatea individuală, de interacțiunea cu preparatele prescrise concomitent, de prezența sau lipsa patologiei TGI (gastrită, duodenită, ulcer gastric și duodenal, esofagită) înaintea tratamentului. Dispepsia poate să apară la utilizarea, practic, a oricărui preparat farmacologic, dar în tratamentul cu unele medicamente (preparate antitumorale, antituberculoase etc.) aceasta este o complicație foarte frecventă a terapiei medicamentoase, în timp ce la administrarea altora este, mai curând, o excepție. De exemplu, în tratamentul cu citostatice la 20-50% dintre pacienții tratați, fenomenele dispeptice sunt cauza intoleranței. Manifestarea cea mai severă a SD este voma.

Manifestările principale ale acțiunii negative a medicamentelor asupra tractului gastrointestinal

Simptomul sau sindromul	Medicamentul
Xerostomie	Beta-adrenomimetice (izadrină, hidroclorură de izoprenalină, clenbuterol, sulfat de orciprenalină etc.), preparate antihistaminice, antidepresive, cu acțiune M-colinolitică (atropină, bromură de ipratropium, preparate de beladona, scopolamină, troventol etc.), bonnecor, dizopiramid, clofelină, levodopa, neuroleptice (azaleptină, clorprotixen), cinarizină.

Edemul buzelor, al limbii, inflamații și ulcerații ale cavității bucale (stomatită)	Anestezină, antimetaboliți (mercaptopurină, metotrexat, tioguanină, fluoruracil), preparate anticolinesterazice, zalcitabină, preparate de aur, indometacină, inhibitori de protează HIV, canamicină, cocaină, levamizol, morfină, procaină (la anestezia infiltrativă și de conducere în cavitatea bucală), rubomicină, sulfanilamide, tetracicline, cloralhidrat, etionamid.
Hipersalivație	Preparate anticolinesterazice (neostigmină etc.), preparate opioide, citostatice (adriamicină, bleomicină, bruneomicină, vincristină, dactinomicină, lomustină, mercaptopurină, metotrexat), M-colinomimetice (pilocarpină).
Dereglări de gust: gust metalic în gură; senzație de amar în gură	Adenozină, alopurinol, dipiridamidol, levamizol, metronidazol, levomicetină, novocainamid, D-penicilamină, cicvalon.
Disfagie (dificultăți de înghițire)	Neuroleptice, stricnină.
Sindrom dispeptic (grețuri)	Adenozină, beta-adrenomimetice (dobutamină, hidroclorură de izoprenalină), alcaloizi de corn de secară, bromocriptină, toate medicamentele care provoacă gastro- și duodenopatie (vezi Afecțiunile medicamentoase gastrice și duodenale), dopamină, preparatle fierului etc., Liv-52, marcolide (azitromicină, claritromicină, eritromicină), metildopa, morfină ș.a. opioide, preparatele antiaritmice (aimalină, bonecor, dizopiramid, mexiletină, novocainamid, pulsnorma, chinidină, flecainid, encainid, etacizină, etmozină), preparate hipoglicemiante (tolbutamid, clorpropamid etc.), preparate antitumorale, anticonvulsivante, antituberculoase

	(PASK, ftivazid etc.), preparate antivirale (zidovudină, *didanozină, inbibitori de protează HIV), antiemetice*, glicozide cardiace (în doze mari), sulfasalazina şi multe altele, furadonină, cloralhidrat, aminofilină.
Dureri abdominale	Toate medicamentele care provoacă gastro- şi duodenopatii, preparate anticolesterazice, preparate de fier, M-colinomimetice, misoprostol, arsen, pituitrină, salicilate, laxative, chinidină.
Reflux gastroesofagian	Beta-adrenoblocante, alcool, apresină, antagonişti de calciu, indinavir, cafea, nitraţi, preparate cu acţiune colinolitică)antidepresive, M-colinolitice etc.), progesteron, sedative, somnifere, tranchilizante, eufilină.
Semne clinice de abdomen acut	Antibiotice (vezi în text), ketokonazol, neuroleptice, fluconazol, citostatice (vincaleicoblastină, iodofilină, colcamină, colchicină etc.), etocuximid.
Greţuri şi vomă	Beta-adrenomimetice (dobutamină), baclofen, depakină, difenină, inhibitori de fosfodiesterază (aminofilină, teofilină), colchicină, cobvulex, levamizol, levodopa, nicotină, AINS, opioide, penicilamină, pulsnorma, salicilate, glicozide cardiace, citostatice.
Constipaţie	Aldosteron, antagonişti de calciu (nifedipină, cinarizină etc.), antiacide, antidepresive, preparate anticolinergice, ganglioblocante, DOXA, preparate de litiu, M-colinolitice, macrolide (azitromicină, claritromicină) după suspendarea laxativelor, morfina ş.a. opioide, neuroleptice, pravastatină, preparate antiaritmice de clasa IC (flecainid, encainid, etacizină), preparate antihistaminice, preparate antiemetice care conţin aluminiu şi Ca^{2+}, hipolipemiante (colestipol, colestiramină, simvastatină), spasmolitice (no-spa, papaverină etc.), tranchili-

	zante din grupul benzodiazepinei (elenium etc.), fibraţi (benzafibrat, fenofibrat, ciprofibrat), enterosorbenţi (cărbune activat, smecta etc.).
Diaree	Adrenoblocante, alcool, preparate anticolinesterazice, antisecretoare (blocantele receptorilor H_2, inhibitorii pompei de protoni), contraceptive hormonale, didanozină, preparate de aur, antagonişti adenozinici (aminofilină, teofilină), interferoni, clindamicină, colchicină, M-colinomimetice, misoprostol şi alte preparate care conţin prostaglandine, acidul nicotinic, oxafenamid, preparate de contrast pentru radiologie (iodamid, triombrast), laxative, fluorchinolone (ciprofloxacină etc.), xenofalc, xenocol, chinidină, citostatice, preparate antiretrovirale.
Meteorism	Colestipol, lactuloză (diufalac, normaze), fibraţi (bezafibrat, fenofibrat, ciprofibrat), colestiramină.
Scăderea apetitului	Adrenomimetice (efedrină), aminofilină, antrachinone, depakin, interferoni, carbamazepină, metronidazol, penicilamină, psihostimulatoare (fenamină), pulsnorma, glicozide cardiace, teofilină, citostatice (L-asparaginaza, bleomicină, bruneomicină, dactinomicină, lofenal, mercaptopurină, metotrexat, tio-TEP).
Creşterea apetitului	Preparate hipoglicemiante, substanţe amare, contraceptive hormonale, acid valproic (convulex).
Hemoragii (gastroduodenale)	Antibiotice (levomicetină, neomicină, clortetraciclină), anticoagulante cu acţiune directă şi indirectă, glucocorticoizi, macrolide (claritromicină, clindamicină, lincomicină), monobactame (aztreonam), AINS, rezerpină, sulfanilamide, citostatice.
Colită pseudo-membranoasă	Cefalosporine (cefpodoximă, ceftizoximă).

Mecanismul vomei, determinate de administrarea medicamentelor, poate fi o consecință a iritării structurilor centrale ale centrului vomei, în special, a zonei trigger chemoreceptoare a bulbului rahidian (cu alcaloizi de cornul-de-secară, bromocriptină, morfină și alte opioide, derivați de nitrozouree, antibiotice antitumorale, preparate emetice, glicozide cardiace, citostatice). la nivelul zonei trigger a centrului vomei sunt situați receptori H_1 și H_2, receptori dopaminici, colinoreceptori și serotoninoreceptori ($5\text{-}HT_3$). Astfel, voma poate fi provocată de medicamentele care activează receptorii menționați: alcaloizi din cornul de secară, dopaminomimeticul apomorfina, metildopa, colinomimetice, iar acțiunea antivomitivă este exercitată, respectiv, de blocantele receptorilor dopaminici (metoclopramid, neuroleptice), colinolitice (atropină, scopolamină) și preparate antihistaminice care penetrează bariera hematoencefalică (dimedrol, suprastină).

Un alt mecanism de dezvoltare a vomei este iritarea interoreceptorilor diferitor organe de către substanțele medicamentoase și metaboliții acestora, care exercită o acțiune iritantă asupra mucoasei bucale, esofagiene, gastrice etc.

Voma poate să apară ca o reacție condiționat-reflectorie la aspectul, mirosul sau situația condiționată de administrarea preparatului.

Hipercalcemia, de asemenea, poate fi însoțită de vomă (vitamina D, parathormon, preparate de calciu). Voma poate provoca pierderea nefiziologică a conținutului TGI, în special, a clorurilor, și deplasarea echilibrului acido-bazic în direcția alcalozei, poate cauza anorexie și catexie (de exemplu, la bolnavii cu maladii oncologice, boli ale TGI).

Dacă renunțarea la administrarea preparatului sau reducerea dozei acestuia (care provoacă vomă) este imposibilă, se folosesc preparate antiemetice: blocante ale receptorilor dopaminici, metoclopramid (5-10 mg la o priză), neuroleptice din grupa fenotiazinei: aminazină, tioproperazină, triflupromazină. Cea mai puternică acțiune antiemetică este exercitată de blocantele receptorilor serotoninici $5\text{-}HT_3$-, în special, de ondasetronă (în doza unică de 8 mg). Prepara-

tele care provoacă cel mai frecvent SD şi vomă sunt prezentate mai sus (vezi *Manifestările principale ale acţiunii negative a medicamentelor asupra tractului gastrointestinal).*

Citostaticele la 20-50% dintre bolnavii trataţi sunt cauza intoleranţei la medicamente, care se manifestă prin SD, precum şi prin hemoragii gastrice, trombocitopenie şi alte simptome. Administrarea acestor medicamente este însoţită mereu de efecte adverse care se manifestă la diferiţi termeni de tratament. Uneori complicaţiile terapiei medicamentoase se constată deja peste 24 de ore după prima administrare a citostaticului. Dozele mari provoacă dezvoltarea unei gastrite severe, uneori ulceroase.

Hipoglicemiantele (tolbutamidă, clorpropamidă etc.) provoacă deseori SD gastric: greţuri, vomă, pirozis, anorexie.

Tireostaticele la 2% dintre bolnavi produc efecte adverse care depind de doza şi de durata administrării medicamentelor. De obicei, acestea sunt simptome gastrice: greţuri şi vomă, uneori însoţite şi de diaree.

Preparatele antimalarice (acrichină, rezocină, chinină, clorochină etc.) pot provoca leziuni sub formă de gastrită ulceroasă, melenă, uneori urticarie, fiind însoţite de afectarea alergică a stomacului cu apariţia leziunilor cutanate, precum şi cu pirozis şi dureri în regiunea fosei xifoide.

Preparatele antiretrovirale (inhibitorii reverstranscriptazei HIV, inhibitorii de protează HIV) provoacă SD, greţuri.

Preparatele de degeţel rareori provoacă afecţiuni gastrice, dar patogeneza modificărilor rămâne neelucidată. Cel mai des, se depistează hiperemia şi edemul mucoasei. Clinic, complicaţiile terapiei medicamentoase se manifestă prin gastrită de stază.

Morfina şi derivaţii acesteia provoacă efecte adverse sub formă de greţuri şi vomă. Ca urmare a eliberării histaminei de către morfină, creştere tonusul muscular şi se intensifică secreţiei sucului gastric şi a acidului clorhidric, care pot provoca acutizarea gastritei şi a ulcerului.

Cafeina intensifică secreția de acid clorhidric și pepsină la bolnavii cu ulcer, pentru că este un sinergist al histaminei și prelungește acțiunea secretoare. Astfel, la bolnavii cu ulcer consumul de cafea poate fi cauza acutizării maladiei.

Adrenalina, acetilcolina, pilocarpina și serotonina, indiferent de metoda de administrare a preparatului, pot provoca gastrită erozivă, ulcer gastric și duodenal.

Tratamentul îndelungat cu colinolitice determină scăderea tonusului mușchilor netezi, a peristalticii și a evacuării conținutului gastric, ceea ce poate fi cauza SD.

Afecțiuni gastrice cu simptome clinice accentuate au fost descrise în tratamentul cu pirazinamid, cu preparate de fier, medicamente laxative, furadonină, cloralhidrat etc.

Afecțiunea gastrică deseori apare în hipercalcemia medicamentoasă. Astfel, în cazul tratamentului cu vitamina D, bolnavii acuză vomă, constipație, slăbire, poliurie și polidipsie. Au fost descrise cazuri de formare a ulcerelor gastrice în supradozajul vitaminei D. Se dezvoltă hiperplazia glandelor principale și parietale, crește secreția de acid clorhidric și pepsină, dar la suspendarea preparatului ulcerele dispar.

Acțiunea adversă a terapiei medicamentoase asupra stomacului în unele cazuri se dezvoltă ca urmare a tratamentului infecțiilor micotice cu preparate antimicotice din grupul imidazolului (ketoconazol, clotrimazol, miconazol, econazol). De obicei, aceste remedii se administrează pe nemâncate (în mediul acid al stomacului). Alimentele, antiacidele, atropina, ranitidina etc. reduc aciditatea sucului gastric și capacitatea preparatelor antimicotice de a fi absorbite, fapt care le intensifică acțiunea iritantă asupra mucoasei gastrice.

Efectele adverse se manifestă în 10% din cazuri sub formă de grețuri, vomă, constipație, diaree, precum și cefalee, vertij, somnolență, prurit cutanat, nervozitate (Astahova A.V., 1986). În principal, sindroamele gastrointestinale în calitate de complicații ale terapiei

medicamentoase sunt cele mai frecvente, dar trec rapid, mai ales, cele apărute pe fundal de administrare a preparatelor antimicotice. Hemoragiile se atestă în 0,1% din cazuri.

Astfel, afecțiunile gastrice și duodenale pot fi o consecință a efectului negativ al multor medicamente, fapt care trebuie luat în calcul la prescrierea acestora, mai ales, la bolnavii cu factori de risc.

În dispepsia funcțională cu predominarea în tabloul clinic a senzației de greutate și sațietate timpurie, se prescrie domperidon câte 10 mg de 3-4 ori/zi sau itoprid câte 50 mg de 3 ori/zi. Durata curei de tratament – 2-4 săptămâni.

În dispepsia funcțională cu predominarea durerilor în epigastru, este indicată utilizarea de IPP (omeprazol 20 mg/zi, pantoprazol 20 mg/zi, lansoprazol 30 mg/zi, rabeprazol 20 mg/zi). Durata curei de tratament – 2-4 săpt. cu trecerea ulterioară la terapia „la solicitare". Este oportună efectuarea terapiei de eradicare anti-helicobacter.

Stimulatoarele funcției de motilitate-evacuare a segmentelor superioare ale TGI (prokineticele). Stimulează golirea stomacului și tranzitul alimentelor prin intestinul subțire și sporesc tonusul sfincterului esofagian.

Prokineticele

Indicațiile principale

- Grețuri, vomă
- Pirozis
- Regurgitație
- Meteorism
- Senzație de preaplin în partea superioară a abdomenului
- Pregătirea pentru investigații diagnostice ale organelor digestive.

Principiul de acțiune

Prokineticele normalizează activitatea motorie a mușchilor eso-

fagieni, gastrici şi intestinali. Aceste preparate contribuie la deplasarea alimentelor în direcţia necesară şi la golirea la timp a stomacului şi duodenului.

Datorită acestui fapt, preparatele prokinetice elimină eficient simptomele precum senzaţia de greutate şi preaplin în stomac, săturarea timpurie cu alimentele, balonarea, greţurile, regurgitaţia şi voma. Prokineticele împiedică, de asemenea, mişcarea inversă (refluxul) a alimentelor digerate parţial din stomac în esofag, iar din duoden – în stomac. Astfel, ele sunt capabile să prevină apariţia pirozisului sau să-l diminueze. În afară de aceasta, prokineticele intensifică contracţia vezicii biliare, uşurând eliminarea bilei.

Particularităţi de utilizare

Prokineticele au o structură chimică diferită, motiv pentru care se deosebesc după puterea de acţiune, viteza de apariţie a efectului, durata acestuia şi după efectele adverse.

În Rusia se prescriu pe larg prokinetice care au ca substanţă activă metoclopramid, domperidon şi itoprid. Acestea reprezintă nişte preparate cu eficienţă dovedită, care au fost recunoscute şi sunt utilizate activ şi de gastroenterologii europeni. Preparatele din acest grup se folosesc, de regulă, în combinaţie cu alte medicamente.

Cele mai frecvente efecte adverse

- Cefalee
- Vertij
- Xerostomie
- Diaree
- Reacţii alergice (erupţii cutanate, prurit, urticarie).

Contraindicaţiile principale

- Ocluzie intestinală
- Hemoragii gastrointestinale
- Sarcină
- Alăptare
- Intoleranţa individuală.

Denumirea comercială, producător	Forma de livrare	Particularitățile generale
Substanța activă – ***Itoprid***		
Ganaton, (*Abbott Japan Co.Ltd,* Japonia) **Itomed,** (*PRO. MED.CS Prahaa.o.,* Republica Cehă)	Compr. filmate, 50 mg.	Preparate de generație nouă, a căror eficiență a fost dovedită în multe studii clinice. Itoprid este un stimulator al motilității TGI, este capabil să blocheze receptorii dopaminici D_2 și să inhibe acetilcolinesteraza, activează eliberarea acetilcolinei și suprimă distrugerea acesteia, posedă, de asemenea, activitate antiemetică. Stimulează bine activitatea motoric a stomacului, accelerând golirea acestuia, intensifică activitatea intestinului, posedă un efect antivomitiv pronunțat. Se absorb rapid și, practic, complet. Alimentele nu influențează asimilarea medicamentelor. Efectul se dezvoltă peste 30 min. după administrare și durează un timp destul de îndelungat. **Indicații:** scăderea motilității și a tonusului stomacului în dispepsia funcțională, gastrita cronică, BRGE. Se deosebesc printr-o tolerare bună, efectele adverse apar rar chiar și în cazul unei administrări îndelungate. Posedă o capacitate minimă de pătrundere în creier. Astfel, practic, nu provoacă reacții adverse din partea sistemului nervos. Extrem de rar determină creșterea nivelului de prolactină în sânge. Totuși, la administrarea dozelor mari și la administrarea necontrolată, efectele adverse

		pot să apară: hipersalivația, diareea, cefaleea, vertijul și alte reacții. ■ Doza recomandată – câte 50 mg (1 comprimat) de 3 ori pe zi. La pacienții vârstnici medicul selectează, de regulă, doze mai mici. **Contraindicații**: hemoragie gastrointestinală, ocluzie intestinală, sarcină, alăptare. Va fi utilizat cu precauție la persoanele vârstnice cu maladii hepatice și renale. Preparatele sunt permise pentru administrare de la vârsta de 16 ani. **Doze și mod de administrare**: *p/o* la adulți câte 50-100 mg de 3 ori pe zi.
Substanța activă – *Domperidon*		
Domperidon (Alsi Pharma, Rusia) **Motilac** (Veropharm, Rusia) **Motonium** (AB-BA-RUS JSC, Rusia) **Pasajix** (Compania farmaceutică Obolensky, Rusia)	Compr. filmate, 10 mg.	Preparatele sporesc activitatea motorie a stomacului și accelerează evacuarea alimentelor din acesta. Posedă o acțiune antiemetică pronunțată, elimină sughițul și grețurile. Asimilarea maximă a preparatelor are loc atunci când sunt administrate pe nemâncate. Administrarea după mese le micșorează considerabil eficiența. Acțiunea se dezvoltă peste aproximativ 1 oră, iar efectul durează 6-8 ore. **Indicații:** sindromul dispeptic: grețuri și vomă de origine funcțională și organică, determinate de infecție, nerespectarea regimului alimentar, radioterapie și farmacoterapie (mai ales cu dopaminomimetice). Preparatele pot fi utilizate timp îndelungat. Efectele adverse se atestă rar, motiv pentru care aceste medicamente se eliberează fără prescripție medicală, practic, în toate țările

Motilium, (*Catalent U.K.Swin-donZydis Limited,* Marea Britanie; *Janssen-Cilag S.A.*, Franța; *JanssenPharmaceutica NB*, Belgia)	Comprimate de supt, 10 mg, compr. filmate, 10 mg, suspensie orală 1 mg/ml (flac.).	lumii. Uneori pot provoca diaree, sete, reacții alergice, palpitații. Practic, nu pătrund în creier, de aceea nu au efecte adverse din partea sistemului nervos, însă la utilizarea unor doze mari pot să apară cefalee, iritabilitate, somnolență, crampe musculare, uneori poate crește nivelul de prolactină. **Contraindicații:** hipersensibilitate, tumoare secretoare de prolactină a hipofizei, obstrucția mecanică sau perforarea stomacului, hemoragii din tractul gastrointestinal, ocluzie intestinală, alăptare. La persoanele cu maladii hepatice și renale va fi administrat cu prudență.
Doprokin, (*Sedico* Pharmaceuticals Co., Egipt; pentru World Medicine, Marea Britanie)	Compr. filmate, 10 mg.	**Atenționări:** insuficiență hepatică și/sau renală. Nu va fi prescris în profilaxia vomei postoperatorii. **Doze și mod de administrare:** *p/o* la adulți câte 10-20 mg cu 15-30 min. înainte de mese de 3 ori/zi și înainte de somn (dacă este necesar); la copii – câte 200-200 μg/kg la fiecare 4-8 ore. Comprimatele de **Domperidon, Motonium, Doprokin și Motilium** se iau cu 15-20 min. înainte de mese. Doza recomandată – câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi. În grețuri și vomă pronunțată – câte 2 comprimate de 3-4 ori pe zi, ultima administrare – înainte de somn. ■ Dozele recomandate de suspensie **Motilium.** Preparatele pot fi administrate la copii de la vârsta de 5 ani, dacă masa corporală a copilului depășește 20 kg, suspensiile sunt

		preferabile. Motilium comprimate este permis la copii cu masa corporală peste 35 kg; - la copii cu vârsta sub 12 ani – câte 0,25-0,5 mg la 1 kg de masă corporală de 3-4 ori pe zi (la preparat se anexează o seringă cu scara masei corporale a copilului, cu aceasta se măsoară uşor cantitatea de medicament necesară); - la adulţi şi copii cu vârsta peste 12 ani cu masa corporală peste 35 kg – câte 10-20 ml de 3-4 ori pe zi. ■ Durata de administrare neîntreruptă a preparatului fără recomandarea medicului nu va depăşi 28 de zile. ■ Comprimatele **Motilac** trebuie dizolvate în gură, **Pasajix** – se mestecă. La adulţi acestea se administrează câte 1 comprimat de 3 ori pe zi cu 15-30 de minute înainte de mese şi dacă este necesar – înainte de somn. ■ Durata curei depinde de tipul şi gravitatea maladiei şi constituie în medie 3-4 săptămâni. Dacă este necesar, cura poate fi extinsă până la 3 luni (numai sub controlul medicului).
Substanţa activă – *Metoclopramid*		
Metoclopramid, (Rusia) **Cerucal,** *(Pliva Hrvatskad.o.o.,* Republica Croaţia)	Compr., 10 mg; soluţie *i/v* şi *i/m*, 5 mg/ml (fiole).	Preparatele se absorb rapid. Efectul se dezvoltă la 1-2 ore după administrare orală, la 10-15 minute după administrarea intramusculară şi la 1-3 minute după administrarea intravenoasă. Evacuarea accelerată a conţinutului gastric după aceasta durează circa 3 ore, efectul antiemetic – 6-12 ore. Anterior, preparatele erau prescrise foarte des, dar acum se consideră depăşite şi se utilizează

		doar ca prim ajutor în vomă. Nu sunt potrivite pentru terapia îndelungată, fiindcă provoacă multe efecte adverse. Cel mai frecvent apar reacţii nedorite din partea sistemului nervos: agitaţie motorie, somnolenţă, slăbiciune, tinitus, hipertensiune arterială, convulsii. Majoritatea efectelor adverse apar în 36 de ore de la începutul tratamentului şi dispar în decurs de 24 de ore după suspendare. Administrarea îndelungată în doze mari determină producţia de prolactină în cantităţi mari, care provoacă dereglarea ciclului menstrual la femei şi mărirea glandelor mamare la bărbaţi. Fiind administrate permanent, preparatele cresc retenţia sodiului şi excreţia kaliului, ca rezultat pot să apară tulburări de ritm cardiac. Având în vedere aceasta, preparatele pot fi utilizate doar „la solicitare" şi numai în cure scurte. În perioada tratamentului trebuie exclus consumul de băuturi alcoolice şi evitată conducerea vehiculelor. **Contraindicaţii**: hemoragii din tractul gastrointestinal, ocluzie intestinală, epilepsie, glaucom, boala Parkinson, feocromocitom, sarcină. Va fi utilizat cu prudenţă la vârsta copilăriei şi cea înaintată, în hipertensiune, în astmul bronşic. Comprimatele pot fi utilizate de la vârsta de 6 ani, soluţia pentru administrare intramusculară şi intravenoasă – de la 1 an. **Atenţionări:** sunt posibile scăderea concentraţiei atenţiei şi lungirea timpului de reacţie.

		Doze şi mod de administrare: *p/o* la adulţi câte 5-10 mg (1-2 linguriţe de soluţie) de 3 ori/zi înainte de mese; *i/m* câte 2 ml; la copii – 50% din doza pentru adulţi. **Indicaţii:** greţuri, vomă, tulburări digestive funcţionale, BRGE, atonia şi hipertonia gastrică şi duodenală; pregătirea pentru investigaţiile diagnostice ale TGI. ■ Comprimatele se administrează cu 30 de minute înainte de mese – câte 10 mg (1 comprimat) de 3 ori pe zi. Durata tratamentului nu poate depăşi 5 zile. ■ Doza care poate fi administrată la o priză constituie 10 mg (2-4 ml). Preparatul poate fi administrat până la 3 ori pe zi la un interval de cel puţin 6 ore. Durata de administrare a preparatului trebuie să fie cât mai scurtă. **Efecte adverse**: xerostomie, constipaţie sau diaree, somnolenţă, depresie, dereglări extrapiramidale, hiperemia mucoasei nazale, erupţii cutanate.
Substanţe active – *Alginat de sodiu + Hidrocarbonat de sodiu + Carbonat de calciu*		
Gaviscon Mentol, *(Reckitt Benckiser Healthcare Ltd., Marea Britanie)*	Suspensie orală, comprimate masticabile.	**Gaviscon Mentol suspensie orală** aparţine unui grup de medicamente numite „supresori ai refluxului", care formează un strat protector peste conţinutul stomacului, împiedicând acidul gastric să părăsească stomacul, unde acţionează, şi să pătrundă în esofag, unde provoacă durere şi disconfort. **Gaviscon Mentol comprimate masticabile** se utilizează pentru tratamentul

		simptomelor refluxului gastroesofagian, cum sunt regurgitația acidă, senzația de arsură retrosternal și indigestia (legate de reflux), care apar, de exemplu, după mese sau în timpul sarcinii și la pacienții cu simptome asociate esofagitei. **Indicații:** reflux gastroesofagian, regurgitație acidă, pirozis, indigestie legată de reflux. **Doze și mod de administrare:** suspensie orală - adulți, inclusiv vârstnici și copii cu vârsta de 12 ani și mai mari: 10-20 ml după masă și la culcare (maximal de patru ori pe zi). **Comprimate masticabile** – se mestecă bine înainte de înghițire. Adulți, inclusiv vârstnici și copii cu vârsta de 12 ani și mai mari: două comprimate, până la patru comprimate după masă și la culcare (maximal de patru ori pe zi). La copii cu vârsta sub 12 ani trebuie administrat numai la sfatul medicului. **Efecte adverse**: foarte rar (mai puțin de 1 din 10000) există șanse de apariție a unei reacții alergice la componente.

4. BOALĂ DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Boala de reflux gastroesofagian este o maladie cronică, determinată de pătrunderea regulată (refluxul) a conținutului stomacului și/sau al duodenului în esofag. Din cauza acțiunii agresive a acidului clorhidric, a acizilor biliari și a altor componente, mucoasa segmentului inferior al esofagului se poate leza. Dacă în timpul investigației în aceasta se depistează modificări, boala este denumită esofagită de reflux. Dacă modificări nu există, o astfel de stare este denumită boală de reflux neerozivă. conform statisticilor, modificări în mucoasă există la aproximativ 30% dintre bolnavi.

Simptomul principal al BRGE este pirozisul. Acesta poate să apară și la persoanele sănătoase, dar, de obicei, aceasta nu se întâmplă des și fără a deranja mult. La persoanele care suferă de BRGE se atestă peste 50 de episoade de pirozis zilnic, fiecare dintre acestea fiind îndelungate, și, în total, persoana suferă de pirozis timp de peste o oră din 24 de ore. Pirozisul se intensifică atunci când se consumă alimente grase sau acre, băuturi gazoase, alcool, la aplecarea corpului, chiar și atunci când persoana ia o poziție orizontală.

Pentru a stabili diagnosticul de BRGE, de obicei, sunt necesare mai multe investigații:

- investigația endoscopică ajută la depistarea modificărilor inflamatorii ale mucoasei, prezența eroziunilor sau a ulcerelor în aceasta, la suspectarea esofagului Barrett – dacă este necesar, se efectuează biopsia mucoasei esofagului;
- pH-metria îndelungată permite evaluarea frecvenței și a duratei refluxului de suc gastric în esofag. În timpul acestei proceduri, în esofagul pacientului, printr-o sondă specială, se introduce un senzor care înregistrează modificările de aciditate. Acesta este lăsat aici pentru 12-24 de ore pe care pacientul le petrece în ritmul său obișnuit. Totodată, trebuie ținut un jurnal, înregistrând în acesta când apare pirozisul;

- manometria esofagului oferă posibilitatea de a evalua activitatea contractilă a esofagului, coordonarea funcționării sfincterelor acestuia;
- radiografia esofagului permite depistarea eroziunilor și a ulcerelor, precum și a herniei hiatale, care poate fi cauza refluxului conținutului gastric în esofag.

O complicație și mai gravă a BRGE este adenocarcinomul esofagian, adică o maladie oncologică. Anume pentru acest motiv, BRGE trebuie ținută sub control.

Un complex de cauze poate determina dezvoltarea BRGE. Iată doar cele mai importante dintre acestea.

- **Scăderea tonusului sfincterului esofagian inferior**. În mod normal, acesta trebuie să permită tranzitul alimentelor din esofag în stomac și să se închidă complet, împiedicând mișcarea acestora în sens opus. Dacă sfincterul slăbește, se creează condiții pentru refluxul invers al conținutului gastric în esofag.
- **Hiperaciditatea sucului gastric**. Cu cât acesta conține mai mult acid clorhidric, cu atât mucoasa esofagului se poate leza mai puternic.
- **Problemele cu golirea stomacului**. În mod normal, acesta trebuie să propulseze alimentele „în jos", spre intestin, dar atunci când motilitatea este dereglată, acest lucru poate să aibă loc incorect.
- Dezvoltarea bolii este favorizată de **alimentația incorectă**: abuzul de alimente grase, picante, acre, mesele excesive.

Riscul de BRGE crește în perioada sarcinii. Peste 50% dintre viitoarele mame acuză pirozis.

În BRGE este necesară respectarea unui mod de viață anumit: aceasta va ajuta la micșorarea manifestărilor bolii, va reduce numărul episoadelor de pirozis și în unele cazuri va permite reducerea frecvenței de administrare a medicamentelor.

Recomandări:

√ Luaţi mesele des şi în cantităţi mici, renunţaţi la mesele abundente, mai ales, seara.

√ Timp de 1-2 săptămâni ţineţi un jurnal alimentar, aceasta va ajuta la depistarea produselor şi a băuturilor care provoacă pirozis. Dacă este posibil, trebuie să renunţaţi la consumul acestora.

√ Limitaţi consumul de alimente grase. Pe parcursul a 1-2 ore după mese, nu vă aplecaţi şi nu executaţi munci fizice grele.

√ Luaţi cina cu cel târziu 3-4 ore înainte de somn.

√ Dacă pirozisul apare noaptea, ridicaţi căpătâiul patului cu 10-15 cm.

√ Renunţaţi la băuturile gazoase, la alcool, cafea, ciocolată şi fumat.

√ Nu purtaţi haine strâmte, centuri şi curele strânse pe corp.

√ Dacă aveţi exces în greutate, străduiţi-vă să slăbiţi.

√ În BRGE nu este de dorit să administraţi unele preparate, pentru că acestea:

► pot reduce tonusul sfincterului esofagian inferior (astfel acţionează preparatele de teofilină, progesteron, antidepresivele, nitraţii, blocantele canalelor de calciu, m-colinoliticele);

► exercită o acţiune nefavorabilă asupra mucoasei esofagiene (antiinflamatoarele nesteroidiene, doxiciclina);

► pot intensifica refluxul conţinutului duodenal în stomac (preparate coleretice, preparate cu enzime care conţin acizi biliari).

Dacă medicul vă prescrie aceste medicamente, spuneţi-i neapărat despre BRGE, pentru a căuta împreună o alternativă pentru aceste preparate.

Principiile de tratament

Pentru a reduce simptomele de BRGE, trebuie schimbat modul de viață. Uneori acest lucru ameliorează considerabil starea bolnavilor. Însă în majoritatea cazurilor, totuși nu ne putem lipsi de medicamente. Terapia medicamentoasă a BRGE poate include mai multe grupuri de medicamente.

- **Inhibitorii pompei de protoni** (blocantele pompei de protoni, IPP) reduc producția de acid clorhidric în stomac. Datorită acestui fapt, scade intensitatea pirozisului și posibilitatea de lezare a mucoasei esofagiene.
- **Prokineticele** normalizează motilitatea tractului gastrointestinal, stimulând golirea stomacului, cresc tonusul sfincterului esofagian inferior. Datorită acestui fapt, probabilitatea refluxului conținutului gastric în esofag scade.
- **Antiacidele** neutralizează acidul clorhidric care se produce în stomac. Aceste preparate elimină rapid pirozisul și alte simptome ale BRGE. În prezent, medicii recomandă antiacidene absorbabile, pentru că acestea au o acțiune mai îndelungată și provoacă mai puține efecte adverse. Astfel de preparate, de asemenea, sunt capabile să exercite o acțiune mucilaginoasă asupra mucoasei, protejând-o de acțiunea agresivă a acidului clorhidric.
- Dacă în stomac ajunge nu numai conținutul gastric, dar și duodenal, medicul poate prescrie **preparate de acid ursodeoxicolic**, care normalizează circulația bilei.

În funcție de forma BRGE (boala de reflux neerozivă (BRNE) – prezența simptomelor în lipsa esofagitei erozive sau esofagita erozivă de diversă gravitate, esofagul Barrett (metaplazia de celule cilindrice în segmentul distal al esofagului) se selectează diferite regimuri de administrare a IPP care au o eficiență dovedită în tratamentul acestei maladii. În esofagita erozivă se utilizează: rabeprazol (20 mg 1 dată/

zi), omeprazol (20 mg 1 dată/zi), ezomeprazol (40 mg 1 dată/zi), pantoprazol (40 mg 1 dată/zi), lansoprazol (30 mg 1 dată/zi), dexlansopazol (60 mg 1 dată/zi indiferent de mese). Cura de tratament – 4-8 săpt. După obţinerea remisiunii clinice şi endoscopice, se efectuează terapia de menţinere timp de 6-12 luni (IPP în 1/2 din doza standard sau din cea anterioară. În BRNE se administrează IPP în 1/2 din doză, este posibilă administrarea IPP „la cerere"(numai atunci când apar simptomele).

Medicamente din alte grupuri: antiacide, prokinetice (domperidon câte 10 mg de 3 ori/zi, itoprid câte 50 mg de 3 ori/zi) se utilizează în terapia complexă a BRGE.

5. GASTROENTERITĂ

Gastroenterita, denumită şi enterogastrită sau gastroenteropatie, este o patologie a tractului digestiv, caracterizată prin inflamaţia stomacului şi a intestinului subţire. Se manifestă prin crampe abdominale, diaree apoasă, vărsături, febră şi cefalee.

Gastroenterita este frecvent întâlnită atât la copii, cât şi la adulţi. La nivel global, afectează anual peste 3 miliarde de copii şi este responsabilă de 1,5-2,5 milioane de decese, reprezentând 12% din totalitatea deceselor pediatrice la copii sub 5 ani.

Etiologie

Cauzele care pot induce această patologie pot fi infecţioase (bacterii, virusuri, paraziţi) sau non-infecţioase (tumori, boli autoimune, medicamente etc.).

Cauzele infecţioase

Cel mai frecvent, gastroenteritele sunt de natură virală (75-90%). Infecţiile bacteriene reprezintă 10-20% din cazuri, iar cele parazitare <5%.

Astfel, printre patogenii incriminaţi se numără:

Virusuri*: rotavirus (70%), norovirusuri, astrovirusuri (1,8% - 16%), calicivirusuri (3,2-29,3%), adenovirusuri (1%-31%), coronavirusuri.

Bacterii: *Salmonella sp. (în România S. enteritidis), Shigella sp., Yersinia enterocolitica, Clostridium difficile, Campylobacter jejuni, Escherichia coli;*

Paraziţi: *Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, Cyclospora cayetanensis.*

Cauzele non-infecţioase

- Intoxicaţie cu toxine exogene, metale grele.
- Administrarea anumitor medicamente (antiinflamatoare nesteroidiene, antibiotice, abuz de laxative, steroizi, colchicină, chinidină, cafeină etc.).

- Intoleranța la lactoză.
- Radioterapie/ chimioterapie anticanceroasă.
- Boala Crohn, colita ischemică.
- Tumori situate la nivelul tubului digestiv (intestin subțire/gros).

Gastroenterita se poate transmite prin contact direct cu persoane infectate sau prin consumul apei și alimentelor contaminate cu agenții patogeni care declanșează boala.

Tulburările dispeptice, febra și cefaleea survin la intervale de timp diferite, în funcție de cauza care le-a declanșat: între 1 și 12 ore, în gastroenterita virală și imediat (circa 30 de minute), atunci când agentul declanșator este o toxină. Pentru adulții cu sistem imun competent, refacerea are loc în aproximativ 3 zile (în mod excepțional, simptomele persistă 7 zile), iar pentru copii, la care agentul declanșator este rotavirusul, vindecarea survine în decurs de 3-8 zile.

Una dintre complicațiile gastroenteritei este deshidratarea provocată de vărsăturii și diaree, apreciată în funcție de gradul de severitate (ușoară: 3-5%; medie: 6-9%; severă: ≥10%), prin: crampe și slăbiciune musculară, lipsa poftei de mâncare, însoțită de scăderea în greutate, reducerea turgorului pielii și a numărului de micțiuni.

Alte complicații ale gastroenteritei, dar cu frecvență redusă, pot fi:

- artrita reactivă (1%), sindromul Guillain-Barré (0,1%) – în cazul infecției cu *Campylobacter jejuni*;
- sindromul hemolitic – uremic (SHU), mai frecvent la copii – datorat infecției cu *E.coli* sau *Shigella* (toxina Shiga);
- spasme.

Măsuri de profilaxie:

- igiena corectă a mâinilor, atât la copil, cât și la adult;
- evitarea contactului cu persoane care prezintă simptome de gastroenterită (inclusiv accesorii de bucătărie, haine);
- prepararea termică a alimentelor (produse din carne, ouă), consumul de lactate pasteurizate, spălarea fructelor și legumelor înainte de consum.

Terapia gastroenteritei

Obiectivele tratamentului în gastroenterită includ:

I. Rehidratare orală sau parenterală, în funcție de gradul deshidratării.

II. Tratamentul simptomelor acute:

- Administrarea de medicamente antidiareice atunci când nu este suspectată o infecție cu C. *difficile sau E. coli O157:H7.*
- Antivomitive.

III. Antibioterapie (numai în anumite cazuri).

IV. Restabilirea echilibrului florei intestinale: probiotice.

I. Rehidratarea orală sau parenterală

Rehidratarea orală este prima condiție (cerință) în tratamentul gastroenteritei ușoare și moderate, atât la adulți, cât și la copii. Cu toate că este folosită frecvent rehidratarea parenterală, studiile clinice nu au arătat o eficacitate superioară a acesteia față de cea orală.

Rehidratarea orală se poate face cu:

- soluție de glucoză;
- soluție de electroliți cu amidon;
- soluții tipizate din comerț (ex: Prolyte);
- soluția recomandată de OMS: 3,5 g NaCl – 2,5 g $NaHCO_3$, 2,9 g citrat de Na – 1,5 g KCl – 20 g glucoză/ 40 g zaharoză/ 50-60 g făină de orez, porumb sau grâu – 1 l apă.

Mod de administrare:

50 ml/kg în caz de deshidratare ușoară și 100 ml/ kg în caz de deshidratare moderată în decurs de 4 ore. După fiecare scaun moale, se adaugă încă 10 ml/ kg (maximum 240 ml). Dacă deshidratarea persistă, se repetă schema. Vomele, de obicei, nu ar trebui să împiedice rehidratarea orală, deoarece acestea încetează după o perioadă de timp. Se administrează volume mici, 5 ml/ 5 min., volumul

crescând gradual în funcție de toleranță. Rehidratarea parenterală se folosește atunci când vărsăturile sunt prelungite sau în caz de deshidratare severă.

II. Tratamentul simptomelor acute

Medicamente antipropulsive

Se utilizează antidiareice cu mecanism opioidergic, loperamid sau racecadotril. Acestea se administează pacienților care au diaree apoasă ce nu prezintă urme de sânge în scaun.

Nu se administrează pacienților cu scaune sanguinolente, care au urmat recent un tratament cu antibiotice, semne ce ar putea indica o infecție cu *C.difficile* sau *E. coli O157:H7.*

Denumirea comercială, producător	Forma de livrare	Particularitățile generale
	Substanța activă – *Loperamid*	
Imodium, (Johnson & Johnson SRL (prod.: Janssen Cilag SA, Franța)	Caps., 2 mg.	Este agonist al receptorilor opioizi din peretele intestinal. În urma stimulării acestora, crește tonusul mușchilor netezi și se contractă sfincterul anal, reducându-se astfel peristaltismul și tranzitul digestiv. Avantajul major al loperamidului este acela că prin afinitatea crescută pentru receptorii de la acest nivel și prin biotransformarea hepatică intensă nu atinge concetrații sistemice mari care ar putea determina alte efecte opioidergice. Poate fi administrat în tratamentul diareii acute

		non-infecţioase. Se poate utiliza la adulţi (capsule de 2 mg) şi copii cu vârsta peste 2 ani (sirop 0,2 mg/ml).
Imodium, Johnson & Johnson SRL (prod.: Catalent UK Swindon Zydis Limited, Marea Britanie; Janssen-Cilag SpA, Italia) **Lopedium,** (Hexal AG (prod.: Salutas Pharma GmbH, Germania)	Comp. orodisper., 2 mg. Caps., 2 mg.	**Regimul de dozare:** adulţi: 4 mg iniţial, apoi 2 mg după fiecare scaun apos (maxim 16 mg), *p/o;* copii: 13-20 kg: 1 mg x 3 ori/zi; 20-30 kg: 2 mg x 2 ori/zi; >30 kg (până 12 ani): 2 mg x 3 ori/zi; >12 ani: ca la adulţi. **Reacţiile adverse:** cefalee, constipaţie, flatulenţă, greaţă. **Interacţiuni medicamentoase:** unele medicamente modifică concentraţia plasmatică a loperamidului ca urmare a faptului că substanţa este substrat pentru glicoproteina P şi se biotransformă hepatic cu implicarea izoenzimelor CYP3A4 şi CYP2C8. Astfel, s-a arătat că asocierea cu inhibitori ai glicoproteinei P de tip chinidină sau ritonavir a condus la creşterea de 2-3 ori a concentraţiei plasmatice a loperamidului, dar cu semnificaţie clinică necunoscută. La administrarea concomitentă a loperamidului (4 mg, 16 mg) cu inhibitori ai CYP3A4, dar şi ai glicoproteinei P: ketoconazol, itraconazol, s-a înregistrat o creştere semnificativă a

Lopemidol, (Biofarm SA, SC, România)	Sol. orală, 1 mg/5 ml, 100 ml.	concentrației plasmatice de antidiareic, fără amplificarea acțiunii farmacodinamice sau a reacțiilor adverse. De asemenea, asocierea cu gemfibrozil, inhibitor al CYP2C8, a crescut concentrația plasmatică a loperamidului.
Substanța activă – *Racecadotril*		
Hidrasec, (Abbott Laboratories GmbH (prod.: Sophartex, Franța)	Gran./susp. orală, 10 mg/1 g și 30 mg/3 g; caps. 100 mg.	Este promedicament, care devine activ în urma biotransformării într-un metabolit activ, tiorfan, care inhibă encefalinaza intestinală. Prin inhibiția acestei enzime crește concentrația encefalinelor care au efect antisecretor. Consecutiv mecanismului antisecretor intestinal pur, racecadotril scade secreția intestinală a apei și electroliților indusă de stările inflamatorii sau de toxine (ex.: toxina holerică), fără a modifica secreția intestinală bazală. Conform datelor din literatură, efectul antidiareic rapid a adus la reducerea cantitativă a scaunelor cu 40-46% în 48 de ore. Este indicat ca tratament simptomatic al diareii acute la sugari (peste 3 luni), copii, adolescenți și adulți. **Regimul de dozare:** la adulți: 100 mg inițial în orice moment al zilei, urmat de 100 mg x 3 ori/zi

		(preferabil înaintea meselor principale). Administrarea se face până la apariția a două scaune cu consistență normală, durata maximă a administrării fiind de 7 zile. La copii: doza recomandată este de 1,5 mg/kg/4 ori/zi (6mg racecadotril /zi). Durata maximă a tratamentului este de 7 zile (42 mg racecadotril / săptămână), concomitent cu soluțiile saline pentru rehidratare orală. Pentru racecadotril a fost semnalat potențialul alergizant ce constă în apariția manifestărilor alergice (cu frecvență necunoscută): eritem multiform sau nodos, glosită, edem facial, al buzelor, palpebral, angioedem, urticarie, erupții cutanate papulare, prurit. Nu au fost raportate interacțiuni medicamentoase pentru această substanță activă.

Medicamente antiemetice

Medicamentele antiemetice sunt folosite, deoarece voma este un simptom frecvent al gastroenteritelor. Vărsăturile cresc probabilitatea apariției deshidratării, a dezechilibrului electrolitic, a aspirației pulmonare și a necesității spitalizării și administrării parenterale de soluții pentru rehidratare. Cel mai frecvent utilizate medicamente antivomitive sunt: antagoniștii receptorilor 5-HT_3-serotoninici (ondansetron), antagoniștii receptorilor H_1-histaminici (prometazină) și

antagoniştii receptorlorilor D_2-dopaminici (proclorperazină, metoclopramid, domperidon).

Totuşi antiemeticele nu sunt recomandate de către majoritatea ghidurilor de specialitate, deoarece voma este autolimitantă şi constituie o reacţie fiziologică de eliminare a substanţelor toxice. În plus, antiemeticele prezintă numeroase reacţii adverse.

Medicamente antiemetice, folosite în tratamentul gastroenteritei

Denumirea comercială, producător	**Forma de livrare**	**Particularităţile generale**
Antagoniştii receptorilor 5-HT_3-serotoninici		
Substanţa activă – *Ondansetron*		
Onaseron, (Incepta Pharmaceuticals Ltd. (prod.: Incepta Pharmaceuticals Ltd., Bangladesh)	Sol. inj. 8 mg/ 4 ml.	Ondansetron este un blocant foarte selectiv al receptorilor serotoninici 5-HT_3 centrali, din zona chemoreceptoare declanşatoare a vomei, şi a receptorilor 5-HT_3 periferici, din peretele intestinal. Eliberarea de serotonină la nivelul peretelui intestinal, prin activarea vagală a receptorilor 5-HT_3, determină eliberarea de serotonină în zona postremă, cu declanşarea vomei prin mecanism central. Ondansetronul prezintă avantajul de a nu creşte concentraţia de prolactină, similar antagoniştilor dopaminergici, şi de a nu avea efect sedativ, specific antagoniştilor dopaminergici şi histaminergici. Indicaţiile sale terapeutice includ tratamentul greţurilor şi vomelor produse de chimioterapie şi radioterapie, prevenirea şi tratamentul greţurilor şi vărsăturilor postoperatorii la adulţi şi copii > 6 ani.

Ondansetron, (Balkan Pharmaceuticals SRL, SC, Republica Moldova; Neon Laboratories Limited, India; UCF Borsceagov SAP,CŞP, Ucraina) **Ondansetron,** (Balkan Pharmaceuticals SRL, SC, Republica Moldova; UCF Borsceagov SAP,CŞP, Ucraina) **Setronon,** (Pliva Hrvatska d.o.o., Croația)	Sol. inj. 2 mg/ml. Comp. film. 4 mg, 8 mg. Sol. inj. 2 mg/ml.	Ondansetronul a demonstrat rezultate promițătoare în tratamentul vomelor matinale la femeile însărcinate, al celor provocate de migrenă, intoxicația cu paracetamol și utilizarea ketaminei ca sedativ. Este singurul antiemetic, a cărui utilizare este reconsiderată pentru a include gastroenteritele, deoarece o serie de studii clinice recente au arătat că administrarea sa în această afecţiune creşte complianța pentru rehidratarea orală, scade rata de specializare a pacienților și reprezintă un profil de siguranță mai bun decât alte antiemetice. Se poate utiliza la adulți și copii cu vârsta peste 2 ani. **Regimul de dozare:** la adulți: 4-8 mg x 3 ori/zi, *p/o* sau *i/v*. La copii: ≥2 ani 0,15 mg/kg x 3 ori/zi, *p/o* sau *i/v* (max. 8 mg/doză). Ondansetron este complet și rapid absorbit de la nivel gastrointestinal, metabolizat hepatic de către citocromul P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYPIA2). Inductorii puternici ai CYP3A4 (ex. unele antituberculoase) pot scădea concentrația plasmatică a ondansetronului. Reacţiile adverse frecvente raportate în cursul tratamentului cu ondansetron includ: cefalee, bufeuri, tulburări hepatobiliare și reacţii locale în zona de administrare parenterală. La nivel cardiac, poate produce prelungirea intervalului QT, aritmii, bradicardie. Din acest motiv, este recomandată evitarea asocierii cu medicamente care pot prelungi

Yunorm, (Iuria-Farm SRL, Ucraina)	Sol. inj. 2 mg/ml.	intervalul QT (antihistaminice de generaţia a II–a: tarfenadină, astemizol; macrolide: eritromicină, claritromicină; antiaritmice (amiodarona); beta-adrenoblocante).
Antagoniştii receptorilor H_1-histaminici		
Substanţa activă – *Prometazină*		
Pipolphen, (Egis Pharmaceuticals PLC, Ungaria)	Sol. inj. 25 mg/ml, fiole 2 ml.	Este un derivat fenotiazinic cu mecanism mixt: • antidopaminergic cu efect antiemetic; • simpatolitic cu efect sedativ; • antihistaminergic (antagonist al receptorilor H_1-histaminici) cu efect antialergic; • anticolinergic; • antiserotoninergic. Este indicat în afecţiuni alergice, pentru combaterea răului de mişcare, ca antiemetic, în preanestezie (premedicaţie) şi ca sedativ. Se administrează adulţilor şi copiilor >2 ani, însă cu prudenţă din cauza numeroaselor reacţii adverse. Dintre acestea, cele mai frecvente sunt: sedare excesivă, hipotensiune ortostatică, tremor, tulburări extrapiramidale, tulburări de ritm cardiac şi hematologice (leucopenie, neutropenie, trombocitopenie), efecte anticolinergice (xerostomie, constipaţie, retenţie hidrosalină, tulburări de acomodare vizuală). **Regimul de dozare:** la adulţi: 12,5-25 mg x 3-4 ori/zi *i/m;* 25-50 mg x 4 ori/zi, intrarectal; la copii: trebuie evitat datorită RA de tip distonie. Este contraindicată asocierea cu alcool etilic din cauza potenţării efectului sedativ. Necesită prudenţă asocierea cu alte depri-

		mante ale SNC și alte medicamente cu efecte parasimpatolitice (atropina, butilscopolamina, trihexifenidil, antidepresive triciclice, neuroleptice fenotiazinice).
Antagoniștii receptorlorilor D_2-dopaminici		
Substanța activă – *Proclorperazină*		
Emetiral, (SC. ZENTIVA SA., România) **Proclorperazină,** (Sintofarm, România)	Drajeuri 5 mg, sup. rectale 5 și 25 mg. Sup. rectale 25 mg.	Este o fenotiazină cu efect antiemetic, antipsihotic și sedativ. Este indicată în greață și vome de diferite etiologii, vertij, afecțiuni psihotice și ca adjuvant în tratamentul stărilor de anxietate. **Regimul de dozare:** la adulți: 5-10 mg x 3-4 ori/zi, *i/v;* 25 mg x 2 ori/zi, intrarectal; la copii: trebuie evitat datorită RA de tip distonie. Prezintă numeroase reacții adverse, motiv pentru care este utilizată limitat și recomandată copiilor sub 6 ani doar în cazuri în care utilizarea este absolut necesară. Cele mai frecvente reacții adverse sunt cele neurologice, precum: distonie, diskinezie, acatizie, sindrom parkinsonian.
Substanța activă – *Metoclopramid*		
Metoclopramid, (UPM din Borisov SAD, Republica Belarus)	Compr. 10 mg, sol. inj. 5 mg/ml în fiole 2 ml.	Este un medicament gastropropulsiv care prezintă și efect antiemetic. Printr-un mecanism complex de blocare a receptorilor D_2, stimulare a receptorilor serotoninici 5-HT_4 și creștere a eliberării de acetilcolină la nivelul sinapselor digestive, crește tonusul sfincterului cardiac, relaxează sfincterul piloric și stimulează peristaltismul tubului digestiv. Efectul antiemetic se explică prin blocarea receptorilor D_2.

<table>
<tr>
<td>Metoclopramid, (Balkan Pharmaceuticals SRL, SC, Republica Moldova)

Metoclopramid Biofarm, (Biofarm SA, SC, România)

Metoclopramidă-Darniţa, (Darniţa SAP, Firmă farmaceutică, Ucraina)

Cerucal, (TEVA Pharmaceutical Industries Ltd (prod.: AWD pharma GmbH&Co.KG, Germania;</td>
<td>Compr. 10 mg, sol. inj. 5 mg/ml în fiole 2 ml.

Sirop 1 mg/ 5 ml.

Sol. inj. 5 mg/ml în fiole 2 ml.

Compr. 10 mg, sol. inj. 5 mg/ml în fiole 2 ml.</td>
<td>Regimul de dozare: la adulţi: 0,1 mg/ kg (max. 10 mg) x 3 ori/zi; la copii: trebuie evitat datorită RA de tip distonie.
În anul 2013, EMA a emis un comunicat prin care restrânge indicaţiile şi perioada de utilizare (maximum 5 zile), din cauza numeroaselor reacţii adverse. Astfel, metoclopramidul poate fi administrat doar în prevenirea greţurilor şi vărsăturilor postoperatorii şi a celor induse de radioterapie şi tratamentul simptomatic al greţurilor şi vărsăturilor induse de migrenă.
Reacţiile adverse frecvent întâlnite sunt: somnolenţă, tulburări extrapiramidale (în special la copii şi vârstnici), sindrom parkinsonian, acatizie, hipotensiune arterială, diaree, astenie, depresie.
Ca o consecinţă a efectului prokinetic, metoclopramidul poate influenţa absorbţia altor medicamente de la nivelul tubului digestiv (ex. digoxina).
Interacţiuni medicamentoase de ordin farmacodinamic şi farmacotoxicologic:
<table>
<tr><th>Medicament/ clasa de medicamente</th><th>Consecinţele interacţiunii</th></tr>
<tr><td>Alcool etilic
Deprimante ale SNC</td><td>Potenţarea efectului sedativ</td></tr>
<tr><td>Levodopa
Agonişti dopaminergici</td><td>Antagonism</td></tr>
<tr><td>Anticolinergice
Opioide</td><td>Antagonism asupra motilităţii tubului digestiv</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><td>Pliva Hrvatska d.o.o., Croația; TEVA Pharmaceutical Works Private Ltd Company, Ungaria)</td><td></td><td><table><tr><td>Neuroleptice</td><td>Potențarea efectelor extrapiramidale</td></tr><tr><td>Medicamente serotoninergice</td><td>Sindrom serotoninergic</td></tr><tr><td>Suxametoniu</td><td>Bloc neuromuscular</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="3">Substanța activă – Domperidon</td></tr>
<tr><td>Doprokin, (SEDICO Pharmaceutical Co. (South Egypt Drug Industries Co.), Egipt; pentru World Medicine, Marea Britanie)

Apo-Domperidone, (Apotex Inc., Canada)</td><td>Comp. 10 mg.

Comp. film. 10 mg.</td><td>Este un antagonist al receptorilor dopaminergici D_2 din zona chemodeclanșatoare a centrului vomei (care se află în afara barierei hematoencefalice), cu acțiune antiemetică. Este indicat în ameliorarea simptomelor de greață și a vomelor.
Regimul de dozare: dispepsie cronică (în special administrare orală) – adulți: 10 mg (o tabletă, 1 pliculeț sau 10 ml) de 3 ori pe zi, cu 15-30 de minute înainte de mese și, dacă este necesar, încă una înainte de culcare; copii – suspensie orală: 2,5 ml/10 kg corp, de trei ori pe zi înainte de mese și, dacă este necesar, încă o dată seara. Când rezultatele nu sunt satisfăcătoare, dozajul de mai sus poate fi dublat la adulți și la copii peste un an. Stări acute și subacute (în special greață și vomă): adulți – oral: 20 mg (2 tablete, 2 pliculețe sau 20 ml) de 3-4 ori pe zi înainte de mese și înainte de culcare; rectal: 2- supozitoare 60 mg pe zi; copii – oral: 5 mg per 10 kg corp, de 3-4 ori pe zi înainte de mese și înainte de culcare; rectal: pana la 2 ani:</td></tr>
</table>

Brulium Linguatabs, (Brupharmexport s.p.r.l. (prod.: Laboratoria Wolfs N.V., Belgia)	Comp. orodisper. 10 mg.	1 supozitor «bebelusi» (10 mg) de 2 - 4 ori pe zi; 2-4 ani: 1 supozitor 30 mg de 2 ori pe zi; 4-6 ani: 1 supozitor 30 mg de 3 ori pe zi; mai mari de 6 ani: 1 supozitor 30 mg de 4 ori pe zi. Prepratul se recomandă a fi administrat înainte de mese. Tabletele nu se administrează la copii sub 5 ani. La pacienţii cu insuficienţă renală, frecvenţa administrării trebuie redusă.
Domperidon-BP, (Balkan Pharmaceuticals SRL, SC, Republica Moldova)	Comp. 10 mg.	Spre deosebire de metoclopramid, domperidonul nu traversează bariera hematoencefalică, reacţiile extrapiramidale fiind foarte rare. Reacţiile adverse includ: tulburări gastrointestinale, galactoree, ginecomastie, amenoree şi creşterea concentraţiei plasmatice a prolactinei, prelungirea intervalului QT.
Domperon, (Cadila Pharmaceuticals Ltd, India) **Motilium,** (Janssen Pharmaceutica, Belgia)	Compr. a câte 0,01 g, susp. orală – 5 ml conţin 5 mg de domperidon în flacoane a câte 100 şi 200 ml; supoz. rect. 60 mg, 30 mg şi 10 mg.	Din anul 2014, EMA a solicitat limitarea utilizării domperidonului din cauza unui risc crescut de prelungire a intervalului QT, cu apariţia aritmiilor. Din acest motiv, nu este recomandată asocierea cu medicamente care cresc acest interval sau inhibitori ai CYP3A4, enzimă implicată în metabolizarea domperidonului.

III. Antibioterapie

Utilizarea antibioterapiei empirice nu este recomandată, cu excepţia unor cazuri de „diareea călătorului" (când este incriminată *E.coli*) sau atunci când suspiciunea de infecţie cu *Shigella* sau *Campylobacter* este foarte mare. Antibioticele trebuie administrate numai după aflarea rezultatelor culturilor de scaun, mai ales la copii, care prezintă o rată de infecţie cu *E. coli C157:H7* mai mare şi la care administrarea de antibiotice creşte riscul apariţiei sindromului hemolitic – uremic.

Nici în unele cazuri de gastroenterită bacteriană dovedită nu este recomandată administrarea de antibiotice. De exemplu, în infecţiile cu *Salmonella*, administrarea de antibiotice prelungeşte excreţia microorganismelor.

Antibioterapia în gastroenterita cu componentă infecţioasă bacteriană include diverse clase de medicamente, prezentate în tabelul de mai jos, cu mecanism de acţiune bactericid sau bacteriostatic, în funcţie de agentul care determină boala:

- Chimioterapice fluorochinolone: norfloxacină, ofloxacină, ciprofloxacină.
- Antibiotice cu spectru larg: doxiciclină.
- Antibiotice glicopeptidice: vancomicină.
- Azalide: azitromicină.
- Sulfamide antimicrobiene asociate cu trimetoprim: sulfametoxazol/trimetoprim.
- Chimioterapice antiprotozoice: metronidazol.

a. Chimioterapicele fluorochinolone utilizate în gastroenteritele bacteriene.

Din punct de vedere farmacocinetic, au biodisponibilitate orală crescută, cu volum de distribuţie înalt. Realizează concentraţii tisulare ridicate (mai mari decât concentraţia plasmatică) în: rinichi, prostată, ficat, plămâni, bilă şi oase. Epurarea este predominant re-

nală pentru ofloxacină, iar pentru ciprofloxacină și norfloxacină – renală și hepatică.

Pentru ciprofloxacină și norfloxacină, dozele sunt cele recomandate adulților pentru un clearence al creatininei cuprins între 30 și 60 ml/min.

Pentru ofloxacină, la un clearence al creatininei cuprins între 50 și 20 ml/min., se recomandă doze de 100-200 mg, administrate la un interval de 24 de ore.

Tratamentul antimicrobian al gastroenterilor

Organism	**Antibiotic**	**Doză**	
		Adulți	**Copii**
Vibrio cholerae	Ciprofloxacină	1g, doză unică	-
	Doxiciclină	300 mg, doză unică	6 mg/kg, doză unică
	Cotrimoxazol (trimetoprim/ sulfametoxazol)	800 mg/160 mg x 2 ori/zi – 3 zile	4-6 mg trimetoprim/ kg x 2 ori/zi – 3 zile
Clostridium difficile	Metronidazol	250 mg x 4 ori/ zi sau 500 mg x 3 ori/zi – 10 zile	7,5 mg/kg x 4 ori/ zi – 10-14 zile
	Vancomicină	125-250 mg x 4 ori/zi – 10 zile	10 mg/kg x 4 ori/zi – 10-14 zile
Shigella sp.	Ciprofloxacină	500 mg x 2 ori/zi – 5 zile	-
	Ofloxacină	300 mg x 2 ori/zi – 3 zile	-
	Norfloxacină	400 mg x 2 ori/zi – 3 zile	-

	Co-trimoxazol (trimetoprim/ sulfametoxazol)	800 mg/160 mg x 2 ori/zi – 3 zile	5 mg/25 mg/kg x 2 ori/zi – 5 zile
Campylobacter jejuni	Azitromicină	500 mg/zi – 3 zile	10 mg/kg/zi – 3 zile
	Ciprofloxacină	500 mg/zi – 5 zile	-
E. coli entero-toxigenică (diareea călătorului)	Similar Shigella sp.		
E. coli entero-hemoragică O157:H7	Rolul antibioticelor este neclar, se evită administrarea		
Giardia intestinalis	Metronidazol	250 mg x 3 ori/zi – 5 zile	10 mg/kg x 3 ori/zi 7-10 zile (max. 750 mg/zi)
Entamoeba histolytica	Metronidazol, urmat de diiodohidroxiguanină 650 mg x 3 ori/zi – 20 zile sau paromomicin 500 mg x 3 ori/zi – 7 zile	750 mg x 3 ori/zi – 5-10 zile	12-16 mg/kg x 3 ori/zi 10 zile (max. 750 mg/zi)

Atunci când clearence-ul creatininei nu poate fi măsurat, acesta se estimează prin utilizarea formulei Cockcroft, care ia în calcul creatinina serică.

Astfel, fluorochinolonele sunt chimioterapice bactericide cu spectru larg, care include:

- *Coci gram-pozitivi*: streptococ (mai puțin rezistent), stafilococ (auriu, epidermidis), sensibili la meticilină:
- *Coci gram-negativi*: gonococ, meningococ;
- *Bacili gram-negativi*: *E. coli*, Shigella, Salmonella, Haemophillus, Moraxella, Legionella, Pseudomonas;
- *Chlamidii*;
- *Micoplasme*;
- *Micobacterii*: M. tuberculosis, M. fortuitum, M. Kansasii, moderat sensibile (ofloxacina, ciprofloxacina).

Rezistența față de fluorochinolone se instalează lent, cu frecvență redusă, prin mutații cromozomiale.

În general sunt medicamente bine suportate, *reacțiile adverse* fiind puțin frecvente:

- *Digestive*: greață, vomă, diaree, rar colită cu *C. difficile*.
- *SNC*: convulsii, delir, halucinații.
- *Reacții alergice*: erupții cutanate pruriginoase, urticarie, fotosensibilizare (pefloxacina), edem angioneurotic, anafilaxie, vasculită.
- *Hematologice*: leucopenie, eozinofilie.
- *Renale (rare)*: cristalurie, hematurie, nefrită interstițială, insuficiență renală acută.
- *Leziuni la nivelul cartilajelor de creștere* (evidențiate la animalele de laborator în studii experimentale). Se recomandă prudență în administrarea la copii până la 12 ani.

Interacțiunile medicamentoase pot să apară în toate etapele farmacocinetice și sunt dependente de substanța activă.

Interacţiuni medicamentoase ale fluorochinolonelor cu alte preparate

Fluorochinolona (DCI)	Medicamentul (ele) cu care interacţionează	Consecinţă clinică. Optimizarea terapiei
Ciprofloxacină, Ofloxacină, Norfloxacină	Antiacide cu cationi bivalenţi sau trivalenţi: calciu, magneziu, aluminiu. Zinc. Preparate cu fier. Antiulceroase protectoare ale mucoasei gastrice: sucralfat.	Scad absorbţia fluorochinolonelor. Administrarea se va face cu interval de 2 ore de aceste medicamente. Compuşii cu fier se administrează la interval de 4 ore pentru norfloxacină.
Ciprofloxacină Norfloxacină	Derivaţi xantinici de tip teofilină, cafeină	Creşte concentraţia plasmatică a teofilinei prin inhibiţia biotransformării cu riscul apariţiei reacţiilor adverse ale teofilinei. Se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice ale teofilinei şi optimizarea dozei în funcţie de acest parametru.
Ciprofloxacină Norfloxacină	Ciclosporină	Creşterea concentraţiei creatininei plasmatice. Se recomandă controlul creatininemiei (de 2 ori/ săptămână).
Ciprofloxacină Ofloxacină	AINS (excepţie derivaţii acidului salicilic)	Creşte riscul apariţiei de convulsii.

Ciprofloxa-cină Ofloxacină	Warfarină	Creşterea efectului anticoagulant al warfarinei. Monitorizare prin determinarea indicelui de protrombină şi a INR, urmat de reajustarea dozei de anticoagulant.
Ciprofloxa-cină Ofloxacină	Glibenclamid	Potenţează efectul hipoglicemiant al glibenclamidei.
Ciprofloxa-cină Ofloxacină	Probenecid	Creşte concentraţia plasmatică a ciprofloxacinei, prin interferarea cu mecanismul de transport activ în faza de eliminare a chimioterapicului. Se recomandă prudenţă în cazul acestei asocieri, iar pentru ofloxacină avertizarea este extinsă şi la alte clase de medicamente care interferează cu eliminarea renală a acesteia: metotrexat, cimetidină, furosemid.
Ciprofloxa-cină	Mexiletină	Creşte concentraţia plasmatică a mexiletinei
Ciprofloxa-cină	Fenitoină	Creşte sau scade concentraţia plasmatică a fenitoinei
Ciprofloxa-cină	Ropinirol	Creşte concentraţia plasmatică a ropinirolului, cu posibilitatea apariţiei reacţiilor adverse. Se recomandă ajustarea dozei de ropinirol.
Ciprofloxa-cină	Metotrexat	Creşte concentraţia plasmatică a metotrexatului prin reducerea eliminării renale, cu posibilitatea apariţiei reacţiilor adverse. Se recomandă monitorizarea dozei de metotrexat.

Ofloxacină Norfloxacină	Antiaritmice clasele IA și III, antidepresive triciclice, macrolide, antipsihotice	Prudență la asocierea cu aceste medicamente care prelungesc intervalul QT.
Norfloxacină	Nitrofurantoină	Antagonism.
Ciprofloxacină	Medicație preanestezică: papaverină, anticolinergice	Scade concentrația plasmatică a ciprofloxacinei. Nu este recomandată asocierea.
Ciprofloxacină	Medicație preanestezică: benzodiazepine de tip diazepam	Crește timpul de înjumătățire al diazepamului. Se recomandă monitorizarea tratamentului cu diazepam.

b. Antibiotice cu spectru larg din grupa tetraciclinelor: doxiciclina

Are absorbție orală de peste 90%, influențată puțin de prezența alimentelor, scăzută nesemnificativ după ingestia produselor lactate. Se leagă de proteinele plasmatice circa 80%, având un T 1/2 de 16-22 de ore.

Eliminarea se face renal (70% din cantitatea filtrată glomerular se reabsoarbe tubular) și prin retrodifuziune în colon, cu formare de chelați inactivi care nu afectează flora intestinală.

Spectrul antimicrobian:

Coci și bacili gram-pozitivi aerobi: stafilococi (70-80%), streptococi de tip A și B (80-90%), *Streptococcus pneumoniae* (20-40%), enterococi (40-80%), *Bacillus sp.*, *Bacillus anthracis*.

Coci și bacili gram-negativi aerobi: gonococ, *Escherichia coli* (20-40%), *Haemophilus influenzae (10%)*, *Klebsiella (10-30%)*, *Pasteurella*, *Vibrio cholerae*, *Branhamella catarrhalis*, *Brucella*.

Bacterii anaerobe: Propionibacterium acnes.

Alte microorganisme: Chlamydia, Coxiella burnetti, Leptospira, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia, Borrelia, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum.

Reacţii adverse

Digestive: tulburări dispeptice (diaree, greaţă, vărsături), anorexie, disfagie, diaree, pancreatită, glosită, stomatită, enterocolită, esofagite şi ulceraţii esofagiene.

Reacţii inflamatorii în zona anogenitală din cauza suprainfecţiilor cu Candida albicans. În condiţiile administrării prelungite, produce colorarea dinţilor şi hipoplazia smalţului dentar.

Hepatice: creşterea tranzitorie a nivelului de enzime hepatice în sânge, hepatită, icter.

SNC: Hipertensiune intracraniană benignă la adulţi şi copii, bombarea fontanelei la copil.

Reacţii alergice: reacţii anafilactice de tip imediat, purpură anafilactoidă, angioedem, urticarie, pericardită, boala serului, fotosensibilizare.

Hematologice: anemie hemolitică, trombocitopenie.

Interacţiuni medicamentoase de ordin farmacocinetic

Scad absorbţia doxiciclinei antiacidele cu cationi bivalenţi sau trivalenţi (calciu, magneziu, aluminiu) şi sărurile de fier. Este recomandat ca administrarea acestora să se facă cu interval de 2 ore de antibiotic. Administrarea celor două medicamente se face la distanţă de 2 ore.

Inductorii enzimatici, antiepilepticele (barbiturice, fenitoină, carbamazepină) scad timpul de înjumătăţire al doxiciclinei şi se consideră că doza de antibiotic poate fi crescută la administrarea concomitentă cu antibioticul.

Interacţiuni medicamentoase de ordin farmacodinamic cu consecinţe farmacotoxicologice

Tetraciclinele scad indicele de protrombină şi cresc efectul anticoagulantelor orale (se recomandă monitorizarea INR şi revizuirea

dozei de anticoagulant la administrarea concomitentă a celor două medicamente).

c. Antibiotice glicopeptidice: vancomicina

Vancomicina administrată oral nu se absoarbe şi se elimină prin scaun.

Este un antibiotic bactericid, care inhibă consolidarea peretelui bacterian. Are un spectru antimicrobian care include:

- *coci gram-pozitivi* – stafilococi (inclusiv rezistenţi), streptococi, pneumococi, enterococi;
- enterococii pot fi slab rezistenţi (Van B) sau foarte rezistenţi (Van A);
- *bacili gram-pozitivi.*

Rezistenţa poate fi primară sau dobândită (pentru coci gram-pozitivi).

Este un antibiotic ototoxic (ireversibil la doze mari) şi nefrotoxic. Poate produce reacţii anafilactoide pasagere: sindromul red man sau red neck la administrare injectabilă rapidă. Reacţiile adverse sistemice nu apar în cazul administrării pe cale orală.

Nu apar interacţiuni medicamentoase în cazul administrării orale.

d. Antibiotice azalide: azitromicina

Are o biodisponibilitate orală scăzută, mai ales în prezenţa alimentelor. Se acumulează în ţesuturi, eritrocite şi macrofage, de unde se elimină lent ($T_{1/2}$ tisular = 60 de ore). Realizează concentraţii mari în spută, plămâni, amigdale, sinusuri şi prostată.

Are spectru de acţiune larg şi acţionează pe bacterii gram-negative şi gram-pozitive, pe microorganisme anaerobe, intracelulare şi atipice.

Reacţiile adverse frecvente se manifestă la nivel gastrointestinal şi constau în: diaree, vărsături, dureri abdominale şi greaţă.

Interacţiuni medicamentoase:

Antiacidele scad absorbţia azitromicinei (25% constituie scăderi ale concentraţiei plasmatice), iar administrarea celor două medica-

mente este recomandată la distanţă de 2 ore. Poate creşte concentraţia plasmatică a digoxinei prin inhibiţia glicoproteinei P.

Au fost raportate interacţiuni ale azitromicinei cu: anticoagulante orale (creşterea efectului anticoagulant), atorvastatină (cazuri de rabdomioliză), ciclosporină (creşterea concentraţiei plasmatice).

Nu este recomandată asocierea azitromicinei cu alcaloizi de ergot şi se recomandă precauţii la administrarea concomitentă cu medicamente care prelungesc intervalul QT.

e. Sulfamide antimicrobiene asociate cu trimetoprim: sulfametoxazol/trimetoprim

Asocierea este bactericidă, iar avantajele farmacocinetice constau în faptul că ambele substanţe active au $T_{1/2}$ asemănător, realizează concentraţii plasmatice mari şi se elimină renal în raport de 1:1.

Spectrul antimicrobian include următoarele specii de microorganisme: stafilococ auriu (inclusiv tulpinile rezistente la meticilină), streptococ tip A,C,G, *Listeria, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella, Stenotrophomonas maltophilia, Alcaligenes spp., Haemophilus spp., Nocardia.*

Reacţiile adverse sunt comune cu cele ale sulfamidelor antimicrobiene:

SNC: cefalee, ameţeli, nevrite.

Digestive: greaţă, vomă.

Renale: hematurie, obstrucţie renală (din cauza metaboliţilor acetilaţi ai sulfametoxazolului eliminaţi renal). Acest efect se evită prin consum crescut de lichide.

Hematologice: methemoglobinemie şi S-methemoglobinemie cu cianoză, anemie hemolitică la bolnavii cu deficit de G-6-PDH, tulburări de coagulare prin hipovitaminoză K (consecinţă a disbacteriemiei);

Reacţii alergice: erupţii cutanate, fotosensibilzare, vasculite alergice.

Nou-născuți: icter nuclear (apare, deoarece glucuronoconjugazele sunt imature și prin delăsarea bilirubinei de proteinele plasmatice).

Interacțiuni medicamentoase:

Este contraindicată asocierea cu metotrexat, din cauza creșterii riscului de pancitopenie. Riscul toxicității hematologice crește la asociere cu zidovudină, din cauza inhibării activității dihidrofolatreductazei. Sulfametoxazolul crește toxicitatea pentru: anticoagulante orale (se monitorizează prin determinarea timpului de protrombină și a INR), sulfamide antidiabetice (hipoglicemie), fenitoină. Efectele apar prin mecanisme farmacocinetice: deplasarea de pe proteinele plasmatice și inhibarea biotransformării medicamentelor asociate. Trimetoprim poate induce hiperpotasemie, de aceea se recomandă monitorizarea potasiului seric la asocierea cu medicamente hiperkaliemiante. La asocierea cu ciclosporină a fost evidențiată reducerea concentrației serice și a eficacității imunosupresivului. Nu este recomandată asocierea cu acid paraaminobenzoic sau procaină deoarece apare antagonism al acțiunii antimicrobiene. Nu este recomandată asocierea cu substanțe care acidifică urina, din cauza precipitării sulfametoxazolului la nivel renal.

f. Chimioterapice antiprotozoice: metronidazol

Metronidazolul are absorbție orală rapidă, $T_{1/2}$ de aproximativ 8 ore și distribuție largă în peretele intestinal, LCR, creier, bilă, abcese, salivă, secreția vaginală, lichidul seminal. Se biotransformă prin oxidare și conjugare cu eliminare renală (colorează lumina în roșu-brun).Este un prodrog care se activează după reducerea grupei nitro de către microorganismele sensibile (prin intervenția ferodoxinelor care cedează electroni și reduc gruparea nitro a metronidazolului).

Spectrul antimicrobian include:

- protozoare anaerobe: *Entamoeba, Trichomonas, Giardia;*
- bacili gram-negativi anaerobi: *Helicobacter pylori, Bacteroides fragilis;*

- coci gram-pozitivi anaerobi: *peptosteptococus, clostridii.*

Reacţiile adverse cele mai frecvente includ:

- vomă, diaree, cefalee, erupţii cutanate;
- tulburări neurologice: nevrită periferică, vertij, ataxie, crize epileptiforme;
- efect cancerigen şi mutagen evidenţiat în studiile preclinice.

Asocierea cu alcoolul este contraindicată, deoarece poate induce efecte de tip disulfiram.

Interacţiuni medicamentoase:

Metronidazolul poate creşte concentraţia plasmatică, eficacitatea şi toxicitatea pentru următoarele medicamente: anticoagulante orale, fenitoină, fluorouracil, carbamazepină, ciclosporină. Efectul este datorat inhibiţiei enzimatice induse de către chimioterapicul antiprotozoic şi antibacterian.

Inductorii enzimatici: barbituricele şi fenitoina scad concentraţiile plasmatice ale metronidazolului.

IV. Refacerea florei intestinale: probiotice

Probioticele reprezintă microorganisme vii cu rol important în digestie şi imunitate, sunt eficace în gastroenterita produsă de rotavirus la copii.

Rolurile probioticelor în organism sunt multiple şi constau în realizarea unei bariere împotriva invaziei microorganismelor patogene prin împiedicarea aderării lor pe mucoasa intestinală, asigurarea producţiei de enzime ce degradează carbohidraţii, creşterea absorbţiei substanţelor minerale, stimularea sintezei de vitamine K şi B.

Studii clinice controlate au demonstrat beneficiile aduse de administrarea probioticelor ce conţin *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium longum şi Saccharomyces boulardii* în diareea acută la copii indusă de rotavirus.

Aşa dar cauzele gastroenteritei la adulţi şi copii sunt multiple, iar abordarea terapeutică este complexă, în funcţie de etiologia bolii. Obiectivele terapeutice în această patologie includ rehidratarea orală sau parenterală, tratamentul simptomatic patogenic al manifestărilor acute (antidiareice, antiemetice), tratamentul antiinfecţios specific şi refacerea florei intestinale. **Prevenţia bolii** se realizează prin respectarea regulilor uzuale de igienă, prin evitarea contactului cu persoane care reprezintă simptome de gastroenterită şi prin consumul adecvat al alimentelor care pot induce această patologie.

6. SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Sindromul de malabsorbție (SM) reprezintă un complex de simptome, determinat de dereglarea absorbției (malabsorbție) în intestinul subțire al uneia sau al mai multor substanțe nutritive (nutrienți).

SM se poate dezvolta în timpul tratamentului cu antibiotice, citostatice, imunodepresive, AINS, preparate antituberculoase, chinidină etc., în abuzul de alcool. Tratamentul cu substanțe chimioterapice și disbacterioza provocată de acestea cu creșterea numărului de bacterioizi, clostridii, lactobacterii anaerobe conduc la scăderea activității enzimelor mucoasei care participă la digerarea cavitară și membranoasă a substanțelor nutritive, la micșorarea absorbției alimentelor și a medicamentelor.

Această patologie este de natură diversă.

1. Primară:

- insuficiența ereditară a anumitor enzime digestive (dizaharidaze, peptidazele intestinului subțire, enteropeptidaze etc.);
- intoleranța sau dereglarea absorbției anumitor componente ale alimentelor.

2. Secundară:

- maladii gastrice, hepatice, pancreatice, endocrine, farmacoterapic, disbacterioză.

În etiopatogeneza SM, în funcție de etiologie, pot fi evidențiate mai multe verigi principale:

- dereglarea preponderent a digestiei cavitare (insuficiența enzimelor pancreatice, deficitul de bilă și acizi biliari);
- insuficiența preponderent a digestiei membranoase (deficitul fermenților limbului alcalin);
- dereglarea ca atare a proceselor de absorbție și transport de substanțe nutritive prin peretele intestinal.

De regulă, patogeneza SM implică toate verigile enumerate sau prevalează una dintre acestea.

SM se manifestă prin diaree cronică şi provoacă tulburări de alimentaţie şi dereglări metabolice grave. Se atestă dereglarea tuturor tipurilor de *metabolism: proteic, lipidic, glucidic şi hidro-salin*, ceea ce contribuie la pierderea progresivă a masei corporale.

Profilaxie. Prescrierea raţională a medicamentelor, mai ales, a celor chimioterapice, AINS şi altora.

Alimentaţia raţională: o cantitate suficientă de proteine (la adult – până la 130 g/zi), grăsimi uşor asimilabile (care conţin acizi polinesaturaţi – eiconol, eifitol etc.), produse bogate în calciu, kaliu, vitamine, antioxidanţi, fibre alimentare; produse lactate acidulate (dacă sunt bine tolerate).

Tratament. Direcţiile principale ale terapiei sunt:

1) administrarea preparatelor care ameliorează digestia cavitară – preparate enzimatice, mai bine în microgranule cu film protector (creon, pancreoflat, pancitrat);

2) administrarea medicamentelor pentru tratamentul disbacteriozei (vezi capitolul Disbacterioza ca o complicaţie a farmacoterapiei);

3) creşterea timpului de contact al chimului cu mucoasa intestinală prin normalizarea motilităţii – prescrierea de prokinetice: domperidon (motilium), metoclopramid (reglan, cerucal), cisaprid (cooprdinax);

4) stimularea absorbţiei (în cazuri severe GCS – prednisolon 15-20 mg/zi; sandostatină câte 0,1 mg de 2-3 ori pe zi câte 5-7 zile);

5) corectarea dereglărilor metabolice – administrarea intravenoasă a amestecurilor de proteine şi aminoacizi:

- albumină, aminocrovină, plasmă etc.;
- emulsii de grăsimi;
- soluţii saline – acesol, disol, closol etc.;
- hemodez, glucoză, reopoliglucin;
- polivitamine.

6) în anemie – administrarea intramusculară a preparatelor de fier.

7. COLITĂ ULCEROASĂ ŞI BOALA CROHN

Indicaţiile principale

- Colita ulceroasă nespecifică (CUN)
- Boala Crohn.

Principiul de acţiune

Preparatele principale în tratamentul colitei ulceroase sunt preparatele de acid 5-aminosalicilic. Dintre acestea fac parte sulfasalazina şi mesalazina. Aceste preparate posedă acţiune antiinflamatoare şi contribuie la epitelizarea mucoasei inflamate a intestinului gros.

Particularităţi de utilizare

Preparatele cu acţiune antiinflamatoare, de obicei, sunt utilizate un timp îndelungat. Această abordare face posibil controlul evoluţiei maladiei cu o calitate acceptabilă a vieţii. În prezent, medicii preferă mesalazina, care are mai puţine efecte adverse şi deseori exercită o acţiune terapeutică mai accentuată. Uneori, atunci când preparatele de acid 5-aminosalicilic nu sunt destul de suficiente, (în caz de acutizare gravă a maladiei), se folosesc hormoni – glucocorticoizi: prednisolon, dexametazon, budesonid. De obicei, acestea sunt combinate cu sulfasalazina sau mesalazina, se utilizează în cure scurte şi nu se administrează un timp îndelungat.

În forme severe ale maladiei, uneori se prescriu imunodepresive şi preparate biologice care influenţează sistemul imunitar – infliximab şi altele.

Selectarea preparatelor şi a schemelor de tratament depinde de diagnostic şi se bazează pe localizare, extinderea leziunii intestinului, gravitatea acutizării maladiei, sensibilitatea la anumite preparate medicamentoase. De obicei, eficienţa terapiei este controlată cu ajutorul investigaţiilor endoscopice. Dacă un astfel de control este imposibil, tratamentul se efectuează, de obicei, până la normalizarea scaunului, după care se mai continuă încă timp de cel puţin 3 săptămâni. Numai pe această cale se poate obţine o ameliorare stabilă a stării.

Efectele adverse principale. Manifestările nedorite în tratamentul CUN şi al bolii Crohn depind de selectarea preparatelor şi a dozelor acestora. În general, preparatele de acid 5-aminosalicilic au mai puţine efecte adverse decât hormonii şi substanţele cu influenţă asupra sistemului imun.

Contraindicaţiile principale. Intoleranţa individuală.

În *forma uşoară şi cea de gravitate medie* a colitei ulceroase nespecifice, se utilizează *p/o* sulfasalazină câte 4-6 g/zi sau mesalazină câte 4 g/zi. Dacă această terapie este ineficientă, este indicată administrarea budesonidului câte 9 mg/zi. La bolnavii cu *colită ulceroasă totală* de gravitate medie se prescrie *p/o* prednisolon câte 40 mg/zi. În *colita ulceroasă distală activă* se folosesc microclisme cu hidrocortizon câte 100 mg de 2 ori/zi, supozitoare rectale cu mesalazină câte 1 g de 2 ori/zi sau cu prednisolon câte 5 mg de 1-2 ori/zi, clisme cu mesalazină câte 4 g/zi. În tratamentul proctitei este indicat prednisolon *p/o* câte 20 mg/zi. În *forma severă* de colită ulceroasă nespecifică se administrează *i/v* hidrocortizon câte 0,5 g/zi sau prednisolon câte 240-360 mg/zi, în continuare – prednisolon *p/o* şi scăderea treptată a dozei. GCS pot fi administraţi *rectal* sub formă de microclistere: hidrocortizon câte 125 mg sau prednisolon câte 20 mg de 2 ori/zi. Este indicată administrarea *parenterală* a lichidelor, electroliţilor, aminoacizilor, plasmei, dacă este necesar – a masei eritrocitare. Tratamentul *formei refractare de colită ulceroasă*: ciclosporină *i/v* câte 4 mg/kg/zi cu trecerea la administrarea *p/o* câte 5 mg/kg/zi sau *i/v* infliximab (5-10 mg/kg) cu administrarea ulterioară peste 2 şi 6 săptămâni, apoi terapie de menţinere (administrare la fiecare 8 săptămâni). În *faza de remisiune* – terapia de menţinere cu mesalazină câte 1 g/zi.

În forma uşoară a bolii Crohn, se administrează *p/o* mesalazină câte 3 g/zi, în afecţiunile intestinului gros este posibilă utilizarea sulfasalazinei câte 3-4 g/zi, în cele de *gravitate medie* – mesalazină câte 4 g/zi sau sulfasalazină câte 6-8 g/zi. În forma severă se adminis-

trează *i/v* prednisolon câte 120-150 mg de 2 ori/zi timp de 5-6 zile cu transferul ulterior la administrarea *p/o* și micșorarea treptată a dozei. Este rațională combinarea prednisolonului cu sulfasalazina și mesalazina. În *ileocolită*, mai ales, complicată prin fistule, se utilizează metronidazol 1-1,5 g/zi în asociere cu prednisolon sau sulfasalazină. În caz de *evoluție refractară*, dar fără complicații purulente acute, se prescrie *p/o* azatioprină câte 2-3 mg/zi sau *i/v* ciclosporină câte 4 mg/kg/zi cu trecerea la administrarea *p/o* câte 5 mg/kg/zi, sau *i/m* metotrexat câte 25 mg 1 dată/săpt. Pentru tratamentul de menținere *în faza de remisiune* se administrează mesalazină câte 1,5-2 g/zi. Infliximabul în forma activă a bolii Crohn se administrează *i/v* sau o singură dată (5 mg/kg), sau în doză unică de 5 mg/kg cu administrarea repetată peste 2 și 6 săpt. și, ulterior, se trece la tratamentul de menținere (administrare la fiecare 8 săpt.). În caz de răspuns inadecvat la tratamentul tradițional al formei active a bolii Crohn la adulți se prescrie adalimumab câte 160 mg/zi (câte 40 mg de 4 ori/zi sau câte 80 mg de 2 ori/zi) timp de 2 zile, peste 2 săpt. (în ziua a 15-a) – 80 mg, iar peste alte 2 săpt. – în doza de menținere 40 mg 1 dată la 2 săptămâni.

Denumirea comercială, producător	**Forma de livrare**	**Particularitățile generale**
	Substanța activă – *Sulfasalazină*	
Sulfasalazină, sulfasalazină-EN, (*KRKA, d.d., Novo mesto*, Slovenia)	Compr. filmate, 0,5 g.	Complex ce include acid 5-aminosalicilic, care exercită o acțiune antiinflamatoare topică, și sulfapiridină care exercită rolul de transportator al acestuia spre intestinul gros. Provoacă frecvent efecte adverse, preponderent, determinate de sulfapiridină.

		Indicaţii: boala Crohn, colita ulceroasă – tratament şi profilaxia acutizărilor. **Contraindicaţii:** hipersensibilitate la sulfanilamide şi derivaţii acidului salicilic, vârsta sub 5 ani, sarcină, insuficienţă renală moderată sau severă, insuficienţă hepatică severă. **Efecte adverse**. frecvent: inapetenţă, greţuri, vomă, erupţii cutanate şi prurit, dureri abdominale, meteorism, diaree, slăbiciune generală, fatigabilitate, cefalee. Mai rar: febră, conjunctivită alergică, edem angioneurotic, anemie cu deficit de acid folic, anemie hemolitică, methemoglobinemie, pancitopenie, dereglări de conştienţă, vertij, tulburări de atenţie, parestezii, insomnie, depresie, psihoză, fotosensibilizare, enantem, palpitaţii, creşterea tensiunii arteriale, dispnee, slăbiciune musculară, artralgie. Este posibilă dezvoltarea unor reacţii cutanate severe, a agranulocitozei, alveolitei fibrozante, pneumoniei eozinofile, a pancreatitei, hepatitei, sindromului nefrotic, oligospermiei, acutizarea colitei ulceroase etc. **Atenţionări:** sarcină, disfuncţie hepatică şi/sau renală, deficit de

		G-6-FD, „acetilatori lenţi" (risc sporit de hepato- şi hematotoxicitate). Este necesar controlul sângelui periferic (până la începutul terapiei şi în primele 3 luni), a funcţiei hepatice. Riscul de reacţii adverse, în special, din partea TGI, creşte în caz de administrare a unei doze de > 4 g/zi. Este posibilă colorarea în portocaliu a urinei şi a lentilelor de contact moi. **Doze şi mod de administrare:** *p/o* câte 1-2 g după mese de 4 ori/zi până la obţinerea remisiunii (este posibilă combinarea cu GC), terapia de menţinere 0,5 g de 4 ori/zi pe parcursul câtorva luni; la copii în atacul acut – 40-60 mg/kg/zi, terapia de menţinere – 20-30 mg/kg/zi.
Substanţa activă – *Mesalazină*		
Mesalazină SOFAR, (S.p.A., Italia) **Pentasa,** (*Ferring International Center S.A.*, Elveţia; *Ferring A/S*, Danemarca)	Comprimate gastro-rezistente 800 mg. Compr. cu acţiune prolongată, 500 mg; supoz. rect., 1 g.	Preparat ce include acid 5-aminosalicilic şi care nu conţine componentă sulfanilamidică. Este mai puţin toxic comparativ cu sulfasalazina, dar la aproximativ 20% dintre bolnavi provoacă efecte adverse similare cu cele ale ei. **Indicaţii:** boala Crohn, colita ulceroasă – tratament şi profilaxia acutizărilor. **Salofalc** reprezintă nişte comprimate cu film rezistent la acţiunea

Salofalc, (*LozanPharmaGmbH*, Germania; *Vifor AG; ASM Aerosol-Service AG*, Elveția)	Gran. filmate cu acțiune prolong. (plic), 500 și 1000 mg; compr. filmate, 250 și 500 mg; supoz. rect., 2 g/30 ml și 4 g/60 ml (flac.); supoz. rect., 250 și 500 mg; aeros. rectal doz. (baloane), 1 g.	sucului gastric. Preparatul acționează preponderent în porțiunea de trecere a intestinului subțire în intestinul gros. **Pentasa** reprezintă niște microgranule rezistente la mediul acid al stomacului. Medicamentul se eliberează lent, treptat de-a lungul intestinului, începând cu duodenul. Totodată, modificările în nivelul de aciditate și diareea nu influențează viteza de eliberare a preparatului. Datorită acestor particularități Pentasa asigură o concentrație terapeutică ridicată pe toată lungimea intestinului subțire și gros. **Efecte adverse**: în timpul administrării sunt posibile diaree, grețuri, vomă, pirozis, dureri abdominale, inapetență, xerostomie, stomatită, creșterea activității enzimelor hepatice. De asemenea, sunt posibile cefalee, depresie, vertij, tulburări de somn, erupții cutanate, palpitații și o serie de alte efecte adverse. **Contraindicații:** maladii sanguine, dereglări pronunțate ale funcției hepatice sau renale, ulcer gastric sau duodenal în faza de acutizare, dereglări ale coagulării sângelui, vârsta sub 2 ani, hipersensibilitatea la salicilați.

		Atenționări. insuficiență hepatică și/sau renală. **Doze și mod de administrare**: alegerea formei medicamentoase depinde de localizarea și lungimea afectării intestinului. În forme de maladii extinse se prescrie *p/o*, în forme distale organice – *rectal*, este posibilă utilizarea combinată (*p/o* și *rectal*). ▪ **Pentasa** de administrează *p/o* câte 400-800 mg de 3 ori pe zi pe parcursul a 8-12 săptămâni. ▪ **Salofalc** comprimate cu scop terapeutic se prescrie *p/o* la adulți câte 500 mg de 3 ori pe zi. În forme severe ale maladiei doza poate fi crescută la 3-4 g pe zi pe parcursul a 8-12 săptămâni. ▪ În profilaxia recidivelor, preparatul se prescrie câte 500 mg de 3 ori pe zi, dacă este necesar – pe parcursul mai multor ani. ▪ La copii, doza se ajustează în mod individual, ținând cont de masa corporală. ▪ Comprimatele **Salofalc** se înghit întregi, fără mestecare, după mese, cu o cantitate mare de apă. Regimul de dozare al granulelor de **Salofalc** în tratamentul acutizării colitei ulceroase depinde de forma clinică și în fiecare caz este

		individual. De obicei, la adulți se prescrie câte un plic de 500-1000 mg de mesalazină de 3 ori pe zi sau 3 plicuri o dată pe zi (corespunde cu 1,5-3 g de mesalazină pe zi). La copii, doza se ajustează în mod individual, ținând cont de masa corporală. Granulele Salofalc nu pot fi mestecate. Doza prescrisă se ia dimineața, în orele de prânz sau seara ori întreaga doză odată, dimineața. Granulele Salofalc se pun pe limbă și se înghit fără a fi mestecate, cu o cantitate mare de lichid. ■ Este posibilă și administrarea rectală. Preparatul se introduce în rect – câte un supozitor de **Salofalc 500** de 3 ori pe zi. În forme severe ale maladiei, doza poate fi dublată.
Substanța activă – *Infliximab*		
Remicade, (*MSD International GMBh (Singapore Branch)*, Singapore)	Pulbere liof. p/ prep. sol. infuzabile (flac.), 100 mg.	Preparatul reprezintă o substanță cu acțiune biologică largă, care participă la reacțiile sistemului imun. Aceasta neutralizează acțiunea unuia dintre cei mai puternici triggeri ai inflamației – factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α). **Indicații**: colită ulceroasă în caz de ineficiență a terapiei standard și boala Crohn în formă activă de

		grad sever, care nu răspunde la terapia standard (incluzând corticosteroizii și/sau imunodepresivele). **Remicade**, de asemenea, este utilizat frecvent în tratamentul artritei reumatoide, al bolii Behterev, al psoriazisului și al artritei psoriatice. **Efecte adverse**: poate provoca cefalee, vertij, senzație de oboseală, grețuri, diaree, dureri abdominale. De asemenea, sunt posibile bufeuri, dureri în piept, dispnee, infecții virale (gripă, herpes), febră, infecții ale segmentelor superioare ale căilor respiratorii și alte reacții nedorite ale organismului. **Contraindicații:** proces inflamator sever (abcese, septicemie, tuberculoză etc.), hipersensibilitate la infliximab. **Atenționări**: sarcină, alăptare, vârsta sub 17 ani. Este incompatibil farmaceutic cu alte medicamente. **Doze și mod de administrare**: forma activă a bolii Crohn și forma activă rezistente la glucocorticoizi de colită ulceroasă: *i/v* (inf.) o dată (5 mg/kg) sau în doza la o priză de 5 mg/kg cu administrarea

		repetată peste 2 şi 6 săpt., cu terapie de menţinere ulterioară (administrare la fiecare 8 săpt.). În coli- ta ulceroasă, doza poate fi crescută la 10 mg/kg la o infuzie. Preparatul se administrează intravenos, în perfuzie, obligatoriu sub supravegherea medicului cu experienţă de diagnostic şi tratament al maladiilor respective. Durata administrării constituie cel puţin 2 ore. Apoi pacientul trebuie să rămână sub supravegherea medicului încă timp de 1-2 ore pentru a preveni reacţiile acute la administrarea preparatului. Dozarea şi schema de tratament sunt stabilite de medic.
Substanţa activă – *Adalimumab*		
Humira, (*Vetter Pharma-Fertigung GmbH* şi *CoKG*, Germania)	Soluţie p/admin. *s/c*, 40 mg (seringi), 0,8 ml.	**Indicaţii:** boala Crohn formă severă şi de severitate medie, în caz de răspuns insuficient la terapia tradiţională. **Doze şi mod de administrare:** în forma activă a bolii Crohn la adulţi câte 160 mg/zi (câte 40 mg de 4 ori/zi sau câte 80 mg de 2 ori/zi) pe parcursul a 2 zile, peste 2 săptămâni (în ziua a 15-a) – 80 mg, iar peste alte 2 săptămâni – în terapia de menţinere 40 mg o dată/2 săptămâni.

Substanţa activă – *Certolizumabpegol*		
Simzia, (*VetterPharma- Fertigung GmbH* şi *CoKG*, Germania)	Soluţie p/admin. *s/c*, 200 mg/ml (seringi), 1 doză.	**Indicaţii**: boala Crohn de severitate medie şi severă la adulţi, în caz de ineficienţă a terapiei cu preparatele de bază. **Doze şi mod de administrare**: boala Crohn: în doza iniţială de 400 mg (2 *s/c* câte 200 mg în prima zi din săptămâna 1,2,4), apoi – 400 mg o dată/4 săptămâni.
Substanţa activă – *Golimumab*		
Simponi, (*Baxter Pharmaceuticals Solutions*, SUA)	Soluţie p/admin. *s/c*, 50 mg/0,5 ml (seringi).	**Indicaţii:** colită nespecifică de severitate medie şi severă la pacienţii adulţi la care răspunsul la terapia standard s-a dovedit a fi insuficient ori care prezintă intoleranţă ori contraindicaţii la terapia standard. **Doze şi mod de administrare**: în doza iniţială 200 mg *s/c*, apoi 100 mg peste două săptămâni şi în continuare 100 mg la fiecare patru săptămâni.

8. SINDROMUL INTESTINULUI IRITABIL

Sindromul de intestin iritabil este o maladie însoțită de dereglarea funcțiilor intestinului gros. În mod normal, în intestinul gros se absoarbe apa care este în conținutul alimentelor digerate, se formează și se propulsează spre capătul tractului digestiv masele fecale. La persoanele care suferă de SII, una sau mai multe dintre aceste funcții sunt dereglate. Totodată, nu se atestă niciun fel de modificări organice (ulcere, inflamații, polipi etc.), adică intestinul în timpul investigației are un aspect sănătos.

Manifestările sindromului de intestin iritabil pot să difere considerabil în funcție de dereglările funcțiilor intestinale.

- Diareea este specifică pentru SII la pacienții cu funcție hipermotorie. În acest caz, peristaltica intestinului se intețește și se intensifică, și acesta se golește mai rapid ca de obicei. Apa din alimentele digerate nu reușește să se absoarbă în volumul necesar și scaunul devine lichid.
- Constipațiile cronice sunt caracteristice pentru SII la pacienții cu funcție hipomotorie. În acest caz intestinul, dimpotrivă, devine aton, și materiile fecale se deplasează prea încet.
- Durerile abdominale predomină în forma algică de SII.

Sindromul de intestin iritabil nu pune viața în pericol, dar îi afectează calitatea foarte puternic și poate să determine apariția la om a unor probleme psihologice, dificultăți în muncă, în comunicarea cu alte persoane. Mulți pacienți sunt speriați de faptul că, deși ei se simt prost, nu se depistează niciun fel de dereglări semnificative. Acest fapt poate determina creșterea neliniștii și chiar poate conduce la depresie. Astfel, diagnosticul stabilit la timp și tratamentul adecvat sunt foarte importante.

În prezent, au fost acceptate două ipoteze principale ale dezvoltării sindromului de intestin iritabil:

1) SII este o consecință a infecțiilor intestinale acute: salmoneloză, infecția cu rotavirus, lamblioză, dizenterie etc. În intestin există

nişte receptori specifici care reacţionează la diferiţi iritanţi, de exemplu, la presiunea exercitată de masele fecale asupra peretelui intestinal, sau la compoziţia chimică a acestor mase. Aceştia trimit un semnal către creier, iar acesta emite ordinul respectiv pentru intestin: să mărească peristaltica, să absoarbă apa etc. În timpul fazei acute a infecţiei, receptorii se pot deteriora şi încep să reacţioneze inadecvat la iritanţi, continuând să facă acest lucru chiar şi atunci când maladia principală a fost tratată.

2) SII este un sindrom nevrotic. La multe persoane, intestinul reacţionează la tulburările în funcţionarea sistemului nervos central şi vegetativ. În timpul stresului, al trăirilor psihoemoţionale, centrele creierului, responsabile pentru motilitatea TIG, se excită şi apar chemări de scaun. Până la 80% dintre pacienţi se confruntă cu sindromul de intestin iritabil anume din această cauză.

Sindromul de intestin iritabil este un diagnostic de excludere. Pentru a-l stabili, medicul trebuie să se asigure că pacientul nu are nicio patologie organică a TGI. Dat fiind faptul că există multe maladii care provoacă aceleaşi simptome, investigaţia poate fi vastă. De obicei, aceasta include:

- colonoscopia sau irigoscopia (radiografie cu bariu), care permite evaluarea stării intestinului şi excluderea polipilor, tumorilor şi altor modificări patologice intestinale;
- analiza generală a maselor fecale, ce ne ajută să aflăm care alimente sunt digerate şi care nu sunt;
- analiza conţinutului de glucide în masele fecale, care este necesară pentru a exclude insuficienţa de lactază (o enzimă necesară asimilării glucidelor de lapte), care, de asemenea, poate fi însoţită de diaree;
- analiza maselor fecale sau a sângelui la markerii de helminţi-paraziţi;
- USG organelor cavităţii abdominale care permite excluderea patologiilor pancreasului şi ale căilor biliare;

► analiza generală și biochimică a sângelui.

Pot fi prescrise și alte investigații. Acestea trebuie efectuate în mod obligatoriu, pentru a fi ferm convinși că problema este anume una funcțională.

Principiile de tratament

SII reprezintă un complex de dereglări intestinale funcționale cu durata de ≥ 3 zile pe lună pe parcursul a 3 luni într-o jumătate de an, care au precedat stabilirea diagnosticului, care include disconfort sau dureri abdominale, care se ameliorează după actul de defecație, asociată cu modificarea frecvenței scaunelor (diaree sau constipație) și schimbarea caracterului (formei) scaunului. Se deosebesc SII cu constipație, SII cu diaree, SII mixt și neclasificabil. În tratamentul pacienților cu SII se evidențiază 3 direcții principale: activități generale, inclusiv instruirea bolnavilor, „eliminarea încordării", recomandări dietetice și ținerea jurnalului alimentar; terapia simptomatică, care depinde de varianta de evoluție a maladiei, – cu predominarea în tabloul clinic a durerilor (disconfortului), constipației sau diareii; antidepresive (antidepresive triciclice, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei).

Abordările în terapia SII diferă semnificativ în funcție de manifestarea predominantă: diaree sau constipație. Însă în ambele cazuri este obligatorie consultația neurologului sau psihoterapeutului. Dacă acest specialist va depista la pacient anumite dereglări ale stării psihoemoționale, el va selecta preparate care reduc supraexcitarea, anxietatea sau, dimpotrivă, măresc tonusul. Administrarea acestora este foarte importantă, pentru că în lipsa ei alte medicamente nu vor avea efectul dorit.

Paralel, cu pacientul lucrează gastroenterologul, care are în arsenal destul de multe remedii ce fac posibilă depășirea SII.

În diaree:

- **Antiseptice intestinale** – preparate care distrug flora patogenă a intestinului, a cărei multiplicare poate provoca lichefierea scaunului și ințețirea chemărilor. Aceste preparate sunt bune datorită faptului că nu afectează flora normală a intestinului (spre deosebire de antibiotice), acționează doar în intestin, nu ajung în sânge.
- **Probioticele** sunt utilizate după ce intestinul a fost „sanat" de microorganisme patogene. Acestea mențin microflora normală, fapt care, de asemenea, ajută la micșorarea manifestărilor de diaree.
- **Prokineticele** funcționează la nivelul receptorilor intestinului, normalizându-i motilitatea.
- **Spasmoliticele** acționează asupra musculaturii netede a intestinului gros, eliminând spasmul și contracțiile excesive ale acestuia. În SII ar putea fi necesară administrarea îndelungată a acestora, de aceea pacienților li se prescriu, de obicei, spasmolitice selective (cu acțiune selectivă). Acestea acționează doar asupra tractului gastrointestinal și nu ifluențează alte organe, în care există musculatură netedă (uterul, vasele sanguine, inima, vezica urinară).
- **Adsorbantele** absorb din intestin toxinele, gazele, substanțele iritante și le elimină din organism. Dacă este necesară utilizarea îndelungată a unor astfel de preparate, medicul prescrie, de obicei, remedii selective, care nu absorb vitaminele.
- Preparate care au ca substanță activă **loperamidul**, inhibă peristaltica intestinală și cresc timpul de tranzit al alimentelor prin intestin. Acestea trebuie administrate nu permanent, ci la cerere. Ele sunt indicate în special persoanelor emotive, la care, în pofida activităților cu psihologul, în situații de stres apar chemări puternice la defecație. Dacă persoana știe

că va avea de trăit emoții (de exemplu, va ieși în fața auditoriului), poate administra un preparat din timp pentru a se proteja de simptomele nedorite.

- **Enzimele pancreatice (pancreatină)** sunt prescrise pacienților care, alături de SII, prezintă și insuficiență enzimatică (o combinație destul de larg răspândită).

În constipație:

Dacă sindromul de colon iritabil este însoțit de constipație, în primul rând, este necesară corectarea modului de viață. De regulă, medicul recomandă:

- un consum de lichid de cel puțin 2 litri pe zi (dacă nu există contraindicații – dereglări ale funcției renale și cardiace);
- un consum zilnic de fructe și legume de până la 0,5 kg iarna și până la 1 kg – vara și toamna, pentru ca în intestin să ajungă celuloză vegetală, care posedă o acțiune stimulatoare;
- mai multă mișcare, creșterea activității fizice – aceasta intensifică peristaltica intestinului;
- includerea în alimentație a prunelor uscate, a caiselor uscate, consumul de apă rece dimineața sau folosirea altor procedee de acest gen.

Dacă peste 2-3 săptămâni aceste activități nu oferă efectul necesar, medicul prescrie **preparate laxative**.

Sortimentul de medicamente laxative este foarte vast. Totuși acestea nu trebuie administrate în niciun caz fără consultarea specialistului. Multe remedii de acest fel, fiind administrate necorespunzător, pot dăuna serios organismului.

Astfel, în prezent în farmacii există multe preparate laxative – stimulatoare de peristaltică. Aceste remedii au ca substanță activă bisacodil, picosulfat de sodiu sau sena. Ele provoacă contracția ritmică a mușchilor intestinali și oferă un efect rapid (intestinul se golește în decurs de o oră după administrare). Fiind administrate un timp mai îndelungat, astfel de laxative distrug treptat aparatul receptor al

intestinului gros, ceea ce poate conduce la dependența de laxative. Administrarea dozei obișnuite de preparat devine ineficace și aceasta va trebui mărită continuu.

În sindromul de intestin iritabil, de obicei, este necesară administrarea îndelungată a laxativelor, de aceea stimulatoarele de peristaltică nu se prescriu sau se prescriu doar în cazuri excepționale și nu pentru mult timp. Acestea pot:

- să îmbibe apa din intestin și să se umfle, mărind volumul conținutului intestinal;
- să facă scaunul mai moale;
- să stimuleze activitatea intestinului, modificând compoziția microflorei acestuia.

Doar preparatele care au ca substanță activă lactuloza, macrogolul și semințele de pătlagină îndeplinesc aceste criterii. Aceste remedii își manifestă acțiunea nu imediat, ci peste 1-2 zile după administrare. Acestea nu provoacă obișnuință, nu se absorb în sânge (adică nu produc efecte adverse sistemice), nu au o influență negativă asupra mucoasei. Pot fi administrate la copii din primele zile de viață, la femeile însărcinate, pot fi folosite pe tot parcursul vieții.

Preparate în tratamentul sindromului intestinului iritabil

Indicațiile principale

- Sindromul intestinului iritabil (SII).

Principiul de acțiune

Preparatele destinate tratamentului SII pot exercita o acțiune diferită asupra funcției motorii a intestinului. Unele preparate o stimulează, altele – o inhibă, elimină spasmele. Singura substanță universală care posedă în prezent o acțiune modulatoare asupra funcționării intestinului este trimebutina. În cazul în care predomină constipațiile, acest preparat stimulează motilitatea intestinului,

iar în spasme și dureri relaxează mușchii netezi și ameliorează astfel starea.

Particularități de utilizare

Acest preparat în sindromul intestinului iritabil este administrat în cure. De obicei, este prescris în combinație cu alte medicamente și metodici nemedicamentoase. Posedă o eficiență dovedită în durerile abdominale, în constipație și diaree, ameliorează starea clinică generală și are un profil de siguranță bun.

Cele mai frecvente efecte adverse:

- Reacții alergice.

Contraindicațiile principale

- Intoleranța individuală.

Denumirea comercială, producătorul	**Forma de livrare**	**Particularitățile generale**
Substanța activă – *Trimebutină*		
Trimedat, (*Dae Han New Pharm Co. Ltd.*, Coreea)	Compr., 100 și 200 mg.	Preparat care reglează peristaltica TGI; agonist al receptorilor opioizi periferici. Acționând asupra sistemului encefalinergic al intestinului, reglează peristaltica TGI: exercită o acțiune stimulatoare în stările hipokinetice ale musculaturii netede a intestinului și una spasmolitică – în cele hiperkinetice. **Indicații**: tratamentul simptomatic al durerilor legate de tulburările funcționale ale TGI și ale căilor biliare. Preparatul este utilizat

		în tratamentul dereglărilor motorii în maladiile funcționale ale TGI, inclusiv în sindromul de intestin iritabil. Poate fi folosit, de asemenea, în boala de reflux gastroesofagian, în pregătirea pentru investigația radiologică sau endoscopică a TGI. Dintre **efectele adverse** sunt posibile reacții cutanate. **Contraindicații**: vârsta sub 3 ani, hipersensibilitate la componentele preparatului, trimestrul I de sarcină, perioada de alăptare. **Doze și mod de administrare**: *p/o* câte 100-200 mg de 3 ori/zi. Frecvența și durata de administrare depind de formele clinice. La adulți și la copii cu vârsta peste 12 ani se prescriu câte 100-200 mg de 3 ori pe zi. Pentru a preveni recidiva după cura de tratament efectuată, se recomandă continuarea administrării preparatului în doza de 300 mg/zi timp de 12 săptămâni. La copii de 5-12 ani se prescriu câte 50 mg de 3 ori pe zi. la copii de 3-5 ani – câte 25 mg de 3 ori pe zi.

Spasmoliticele

Indicațiile principale

- Dureri abdominale spastice în diverse maladii ale organelor TGI.

Principiul de acțiune

Spasmoliticele reprezintă niște medicamente care slăbesc sau elimină complet spasmul musculaturii netede a organelor interne și a vaselor sanguine. Datorită acestui fapt, durerea se ameliorează. De asemenea, aceste preparate contribuie la o vascularizare mai bună a organelor și dilată căile biliare.

Particularități de utilizare

Spasmoliticele sunt preparate de prima opțiune pentru eliminarea durerilor abdominale. Acestea se folosesc în tratamentul dispepsiei funcționale, a sindromului de intestin iritabil, în diskinezia căilor biliare, precum și în tratamentul complex la acutizarea ulcerului gastric și duodenal și al litiazei biliare. Spre deosebire de analgezice, spasmoliticele nu intervin în mecanismul sensibilității la durere și nu maschează simptomele unor maladii severe, care pun viața în pericol, bunăoară, ale apendicitei. Anume pentru acest motiv spasmoliticele sunt recomandate pentru administrare independentă în durerile abdominale spastice. În cazul în care după administrarea dozei unice maxime durerea s-a ameliorat doar moderat, intensitatea acesteia s-a păstrat sau crește, trebuie să solicitați imediat asistență medicală. Unele spasmolitice acționează selectiv, preponderent asupra TGI, altele – mai larg, asupra mușchilor netezi aproape ai tuturor organelor interne.

Cele mai frecvente efecte adverse

- Reacții alergice.

Contraindicațiile principale

- Intoleranța individuală.
- Ocluzie intestinală.

Denumirea comercială, producătorul	Forma de livrare	Particularitățile generale
Substanța activă – *Papaverină*		
Hidroclorură de papaverină, (NIZH-FARM JSC, Rusia)	Comprimate 50, 100 mg, Soluție injectabilă 2% – 2 ml.	Preparatul acționează neselectiv, adică influențează toți mușchii netezi ai corpului. Acest medicament este prescris frecvent în colecistită, colici renale, maladii intestinale inflamatoare. Este posibilă administrarea în spasmele vaselor cerebrale (în cefalee). **Cele mai frecvente efecte adverse**: greţuri, constipații, transpirație abundentă, scăderea tensiunii arteriale. La administrarea intravenoasă rapidă, precum și la luarea unor doze există pericolul de dereglări ale ritmului cardiac. Pentru acest motiv, administrarea intravenoasă trebuie să fie lentă, sub controlul medicului. Acțiunea asupra sistemului nervos este nesemnificativă, dar în doze mari preparatul poate provoca somnolență, slăbiciune și vertij. **Contraindicații**: glaucom, insuficiență hepatică severă și alte maladii. Soluția pentru administrare intramusculară și intravenoasă poate fi prescrisă de la vârsta de 6 luni, supozitoarele rectale – de la

		18 ani. La utilizarea comprimatelor, restricţiile de vârstă depind de producătorul preparatului. **Regim de dozare** **Comprimatele** se administrează a câte 40-60 mg (1-1,5 comprimate) de 3-4 ori pe zi. **Soluţia** poate fi administrată intravenos, intramuscular şi subcutanat. Doza pentru adulţi – 1-2 ml de soluţie cu un interval de administrare de minim 4 ore. Doza pentru copii este determinată de medic, ţinând cont de masa corporală. **Supozitoarele rectale:** la adulţi se recomandă câte 1-2 supozitoare rectale de 2-3 ori pe zi.
Substanţa activă – ***Drotaverină***		
Drotaverină, drotaverină forte, (Atoll SRL, Rusia) **No-spa, no-spa forte,** (*ChinoinPharmaceuticalandChemical Works Co. Ltd.*, Ungaria)	Soluţie inject., 20 mg/ml (fiole), 2 mg, compr., 40 mg, forte – compr., 80 mg.	După structura chimică şi proprietăţi drotaverina este apropiată de papaverină, dar posedă o acţiune mai puternică şi mai îndelungată. Preparatele acţionează neselectiv. **Indicaţii**: gastroduodenită cronică, ulcer gastric şi duodenal, colici biliare, colecistită cronică, colici intestinale şi renale, meteorism, spasme ale vaselor cerebrale (cefalee). Uneori sunt folosite pentru a slăbi contracţiile uterine şi în alte maladii, însoţite de spasm.

		Dacă preparatele sunt utilizate fără consultarea medicului, durata administrării nu va depăși 2 zile. Dacă durerea nu se ameliorează, trebuie să vă adresați neapărat medicului pentru a preciza diagnosticul și a modifica terapia. **Efectele adverse** sunt rare. Uneori pot să apară grețuri, constipație, tahicardie, scăderea tensiunii arteriale. Preparatele, practic, nu penetrează în sistemul nervos central, dar fiind administrate în doze mari pot provoca vertij, cefalee și insomnie. **Contraindicații**: glaucom, insuficiență hepatică, renală sau cardiacă pronunțată, alăptare. Este necesară o administrare prudentă în hipotensiune arterială și în perioada de sarcină (numai sub control medicului). Comprimatele de drotaverină și no-spa pot fi administrate de la vârsta de 6 ani, drotaverina forte – de la 12 ani, iar no-spa forte este contraindicată la vârsta copilăriei. **Atenționări**: ateroscleroza pronunțată a arterelor coronariene, hipertermie malignă, hiperplazia benignă a prostatei, sarcină (trimestrul I). Vor fi evitate conducerea autovehiculelor și alte activități

		care impun o atenţie sporită şi reacţii psihomotorii rapide (pe parcursul primei ore după administrarea *parenterală*, mai ales, *i/v*). **Regim de dozare** **Comprimate:** - adulţi şi copii cu vârsta peste 12 ani – câte 40-80 mg (1-2 comprimate de Drotaverină şi No-spa sau 1 comprimat de Drotaverină forte şi No-spa forte de 2-3 ori pe zi; **Soluţia** se administrează intramuscular sau subcutanat, la adulţi – câte 2-4 ml de 1-3 ori pe zi. Dacă este necesar un efect rapid, preparatul poate fi administrat intravenos. Pentru suprimarea colicilor renale şi biliare: 40-80 mg *i/v* lent. În spasmele vaselor periferice poate fi administrat *i/a*. La copii cu vârsta sub 6 ani – 10-20 mg, doza nictemerală maximă – 120 mg; de 6-12 ani – 20 mg, doza nictemerală maximă – 200 mg, numărul de prize prescrise – 1-2 ori/zi. **Comprimate** la copii de 6-12 ani: câte 40 mg (1 comprimat de Drotaverină sau No-spa) de 1-2 ori pe zi.

Substanța activă – *Bromură de pinaveriu*		
Dicetel, (*AbbottHealthcare SAS*, Franța)	Compr. filmate, 50 și 100 mg.	Spasmolitic care acționează preponderent asupra tractului gastrointesitnal și influențează puțin musculatura netedă a altor organe. Spasmolitic miotrop, exercită o acțiune directă asupra mușchilor netezi ai organelor digestive (în principal, ai intestinului și ai căilor biliare) ca urmare a blocării selective a canalelor de calciu. Se folosește, în principal, pentru eliminarea durerii în tulburările intestinale și ale căilor biliare, precum și în pregătirea pentru investigația radiologică a organelor TGI. Este bine tolerat. Uneori poate să provoace dureri în stomac, grețuri, diaree și reacții alergice (în principal, erupții cutanate și prurit). **Contraindicații**: insuficiență de lactază, intoleranța la unele zaharuri, alăptare. Utilizarea în perioada de sarcină, mai ales, înainte de naștere, de asemenea, nu este fără pericol. Și aceasta pentru că medicamentul conține brom care la nou-născut poate provoca scăderea tensiunii arteriale și ataxie. Nu se recomandă utilizarea preparatului la copii cu vârsta sub 18 ani.

		Regim de dozare **Comprimatele** se iau în timpul meselor, întregi, fără a fi mestecate și nici dizolvate în gură, cu un pahar de apă. **Doze și mod de administrare:** *p/o* câte 50-100 mg de 3 ori pe zi. În pregătirea pentru investigația radiologică a organelor TGI, preparatul se administrează câte 20 mg (2 comprimate) pe zi pe parcursul a 3 zile înaintea procedurii.
Substanța activă – *Hioscină butilbromid*		
Buscopan, (*Delpharm Reims*, Franța; *Instituto de Angeli S.p.L.*, Italia)	Compr. filmate, 10 mg; supoz. rect., 10 mg.	Preparat din grupul de m-colinolitice, m-colinoblocant neselectiv. Exercită o acțiune spasmolitică puternică asupra musculaturii netede a tractului gastrointestinal, a căilor biliare și urinare. În afară de aceasta, reduce producția de acid clorhidric și de sucuri pancreatice, un fapt important pentru pacienții cu ulcer gastric și duodenal. **Indicații**: colici renale, intestinale și biliare, disckinezia căilor biliare și a vezicii biliare, colecistită și pancreatită, ulcer gastric și duodenal în faza de acutizare, dureri menstruale, spasme gastrice, intestinale, ale căilor biliare și urinare. Investigații endoscopice și funcționale ale organelor digestive (pentru relaxarea musculaturii netede).

		Efecte adverse: poate provoca urticarie, dispnee, tahicardie, xerostomie, dificultăți de micțiune. **Contraindicații**: miastenie, sarcină, alăptare, vârsta sub 6 ani și o serie de alte maladii și stări. Va fi utilizat cu prudență în suspiciuni de ocluzie intestinală, în glaucom, în maladii ale prostatei. **Atenționări:** vârsta înaintată, retenție de micțiune, maladii cardiovasculare, modificări stenozice ale TGI, predispoziție la tahicardie. **Regim de dozare** Comprimatele se iau câte 1-2 de 3-5 ori pe zi, cu apă. Preparatul nu va fi administrat zilnic mai muult de 3 zile fără consultarea medicului. Supozitoarele rectale – câte 1-2 supozitoare de 3-5 ori pe zi. Durata administrării va fi stabilită de medic. **Doze și mod de administrare**: la adulți și la copii cu vârsta peste 6 ani *p/o* câte 10-20 mg de 3 ori/zi. La copii de 1-6 ani – câte 5-10 mg *p/o sau rectal* câte 7 mg de 3-5 ori/zi.
Substanța activă – *Mebeverină*		
Sparex, (Kanonfarma Production, Rusia)	Caps. cu acțiune prolong., 200 mg.	Preparatele posedă o acțiune selectivă asupra musculaturii netede a TGI, preponderent – asupra mușchilor intestinului gros. Nu influențează structurile musculare

Duspatalin, (*Abbott Healthcare SAS*, Franța; *Abbott Biologicals B.V.*, Olanda)	Compr. filmate, 135 mg; caps. cu acțiune prolong., 200 mg.	ale vaselor, căilor urinare și ale organelor genitale. Se utilizează doar în practica gastroenterologică – în colici intestinale și biliare, în sindromul de intestin iritabil și în alte dereglări ale funcțiilor organelor digestive, însoțite de dureri abdominale spastice. Preparatele se absorb treptat, eliberarea substanței active în acestea este încetinită. În legătură cu aceasta, sunt mai potrivite pentru terapia în cure decât pentru eliminarea urgentă a spasmelor. Un avantaj important al preparatelor este acela că ele elimină spasmul, dar nu influențează peristaltica normală a intestinului, de aceea nu determină constipații. Spasmolitic cu acțiune miotropă, acționează preponderent asupra intestinului gros, elimină spasmul fără a influența motilitatea normală a intestinului. **Efecte adverse**: sunt rar întâlnite. Rar poate provoca vertij, , cefalee, reacții alergice sub formă de urticarie, constipație sau diaree. **Contraindicații:** hipersensibilitate la componentele preparatului. La copii cu vârsta sub 18 ani, femei însărcinate și care alăptează administrarea nu este recomandată.

		Atenționări: alăptare. **Doze și mod de administrare**: *p/o* câte 200 mg de 2 ori/zi cu 20 min. înainte de mese pe termen de la 2 săpt. până la 1 lună.
Substanța activă - ***Citrat de alverină 60 mg + Simeticonă 300 mg***		
Meteos-pasmyl, (*Laborato-ries Mayoli-Spindler*, Franța)	Caps. (citrat de al-verină 60 mg; sime-ticonă 300 mg).	Este un preparat combinat care conține spasmoliticul miotrop ci-tratul de alverină și o substanță carminativă – simeticona. **Indicații:** sindromul de colon iri-tabil. **Contraindicații**: hipersensibilita-te, sarcină. **Efecte adverse**: grețuri, reacții alergice, vertij, cefalee, diaree, constipație. **Doze și mod de administrare**: *p/o* 100 mg de 4 ori/zi sau câte 135 mg de 3 ori/zi.

9. ENTEROCOLITĂ PSEUDOMEMBRANOASĂ

Această afecțiune medicamentoasă trebuie raportată la colitele medicamentoase extrem de grave. Anterior starea dată era denumită „diaree de stafilococ", „sindrom holeriform", „enterocolită letală acută". Aceasta este complicația cea mai gravă a terapiei cu antibiotice. EPM se întâlnește foarte rar, dar are o evoluție extrem de severă și poate conduce la deces. Această complicație se întâlnește în tratamentul cu antibiotice cu un spectru larg de acțiune, în primul rând, cu clindamicină, lincomicină, neomicină, rifampicină, mai rar cu aminoglicozide (neomicină etc.), cu cloramfenicol (levomicetină), metronidazol, ampicilină, tetracicline, fluorchinolone, cefalosporine, mai ales, cu preparate cu o cale de excreție dublă (prin rinichi și prin ficat) – ceftriaxonă (longacef, rocefină) și cefoperasonă (cefobid). În prezent, mulți specialiști consideră că EPM poate fi provocată și de alte antibiotice, care creează o concentrație ridicată de antibiotic în intestin, suficientă pentru suprimarea florei normale a acestuia. În acest context, odată cu utilizarea tot mai frecventă a antibioticelor cu un spectru larg de acțiune, crește și numărul cazurilor de îmbolnăvire de EPM. În Marea Britanie, în perioada anilor 1982-1993, s-a înregistrat o creștere de 15 ori a incidenței prin EPM, acest fapt fiind determinat de folosirea largă a cefotaximului, în special, la bolnavii vârstnici. Până la elaborarea terapiei specifice a EPM, rata deceselor în rândul bolnavilor cu vârsta peste 60 de ani constituia 60%, iar în grupul de vârstă mai tânăr – 10%.

Factorii de risc sunt maladiile cronice severe ale TGI care contribuie la scăderea rezistenței întregului organism și a mucoasei intestinale, maladiile infecțioase suportate, intervențiile chirurgicale complicate suportate la TGI, hipovitaminozele.

EPM se atestă mai frecvent la bolnavii vârstnici și la persoanele aflate în staționar.

Cauza principală a EPM este disbacterioza provocată de antibiotice (eradicarea florei intestinale normale – a lactobacteriilor, bifidobacteriilor – contribuie la creşterea şi multiplicarea excesivă a microbului convenţional patogen – *Clostridium difficile* în intestinul gros, mai rar – a stafilococilor, esherichiilor lactozonegative, a proteului, a bacilului piocianic, a pseudolevurilor, a tulpinilor hemolitice de colibacil).

Tabloul patologo-anatomic al EPM se caracterizează prin afectarea intestinului pe toate segmentele acestuia, în special, în regiunea intestinului gros. Enterotoxina A, produsă de clostridii, provoacă edem, hiperemie, ulceraţia mucoasei cu pliuri îngroşate, acoperite cu mucus, asociate cu sectoare de distrofie severă, cu exsudare la suprafaţă şi cu modificări exsudativ-infiltrative în peretele intestinal. În lumenul intestinal se întâlnesc porţiuni cu membrană difterică cenuşiu-gălbuie, cenuşiu-maronie şi verde, situată liber sau fixată de suprafaţa dezgolită a intestinului. Pe suprafaţa mucoasei se formează o peliculă fibroasă cu adaos de mucus şi leucocite. Modificările necrobiotice pot cuprinde nu numai epiteliul criptelor, dar şi ţesuturile situate mai profund. Pe toată lungimea, mucoasa este cu ulceraţii, relieful acesteia seamănă cu o hartă geografică. Membrana seroasă mai des este lucioasă şi netedă.

La microscop se constată ulcere numeroase cu fundul necrozat, infiltrate purulente, detrite nucleare abundente şi colonii de microbi, în vase – trombi, fenomene de vasculită purulentă. Pe sectoare izolate predomină modificări necrotice. Bacterii gram-pozitive se depistează în pseudomembrane şi în locurile în care peretele intestinal este afectat cel mai puternic.

În afara intestinului, se atestă modificări distrofice severe în glandele suprarenale, în substanţa corticală a rinichilor, o distrofie semnificativă, preponderent proteică a miocardului, edemul şi atelectaza pulmonară, distrofia lipidică a ficatului cu necrobioza unor hepatocite.

Tabloul clinic al EPM se caracterizează printr-un debut acut, cu fenomene pronunțate de intoxicație, diaree abundentă apoasă (de 4-6 ori în 24 de ore și mai mult) sau sanguinolentă. În continuare, se asociază durerile abdominale spastice, creșterea temperaturii corpului până la 39-40°C, în sânge crește leucocitoza. Rareori, se atestă o evoluție fulminantă a EPM, care amintește de holeră. Deshidratarea se dezvoltă în decurs de câteva ore și are ca final decesul. Simptomatica apare pe fundalul terapiei cu antibiotice sau pe parcursul a 4-6 săptămâni după finalizarea tratamentului. Complicațiile pot consta din perforația intestinului gros, pierderea electroliților, hipo-albuminemie, edeme, anasarca etc.

Tratamentul. În primul rând, trebuie întreruptă terapia cu antibiotice. Dacă este necesară continuarea acesteia, administrarea perorală a antibioticelor trebuie substituită prin metoda de administrare parenterală. În *evoluția severă*, se utilizează metronidazol *p/o* câte 1-1,5 g/zi; în lipsa eficienței – vancomicină *p/o* câte 2 g/zi. În combinație cu vancomicină sau în intervalele dintre curele de tratament repetate cu vancomicină, poate fi prescris metronidazol câte 0,25-0,5 g de 2 ori pe zi pe parcursul a 7-10 zile. În calitate de remediu adjuvant și pentru profilaxia recidivelor, se prescrie enterol câte 1-2 capsule (sau plic)/zi.

Substanța activă - *Saccharomices boulardii*		
Enterol, (*Biocodex*, Franța)	Caps., 250 mg; pulbere p/prep. suspensiei orale (plic), 100 mg.	Probiotic, liof. *Saccharomices boulardii*, exercită o acțiune antimicrobiană, antidiareică și antitoxică. **Indicații**: sindromul de intestin iritabil, diarea infecțioasă specifică și nespecifică, tratamentul și profilaxia diareii, inclusiv pe fundal de terapie cu antibiotice.

		Contraindicații: hipersensibilitate. **Efecte adverse**: disconfort în regiunea stomacului, reacții alergice. **Atenționări**: nu vor fi prescrise concomitent *p/o* antibiotice antimicotice și derivate ale acidului chinolinic. După o hepatită suportată, se recomandă ca preparatul să fie administrat peste ≥ 2 ani. **Doze și mod de administrare**: *p/o* după mese, la adulți câte 1-2 capsule (plic), la copii – câte 1 capsulă (plic) pe zi. Conținutul 1 plic înainte de administrare se dizolvă în 100 ml de apă caldă.

O varietate a colitei pseudomembranoase poate fi considerat **sindromul colo-ano-rectal**. Sindromul coloanorectal medicamentos se întâlnește ca urmare a tratamentului cu antibiotice cu un spectru larg de acțiune, mai ales, cu clortetracicline, tetraciclină, clindamicină, ampicilină, cloramfenicol, cefalosporine, lincomicină și evoluează cu simptome de proctosigmoidită cronică. Sindromul acut apare peste 4-5 zile (până la o lună) după inițierea tratamentului. Cu câteva zile înainte de debutul manifestărilor clinice, în perioada prodromală apare scăderea forțelor vitale, cefalee, anorexie și indispoziție. Sindromul se manifestă prin dureri surde în regiunea anorectală și prurit în jurul orificiului anal. În curând, apar senzații de defecare și dureri. Se elimină mucus și sânge, iar în cazuri mai severe de procto-sigmoidită în materiile fecale apar pseudomembrane și particule de membrană necrozată. Acest sindrom se descrie ca o colită pseu-

domembranoasă cu scaun apos (de peste 5 ori pe zi), inflamația mucoasei cu exsudat fibrinos-purulent (peste aproximativ 2 săptămâni după tratamentul cu antibiotice), apariția diareii, a colicilor intestinale, creșterea temperaturii corpului, anorexie, grețuri, vomă, mucus și sânge în scaunul apos. Chemările de defecare sunt frecvente, uneori de până la 40 de ori în 24 de ore. Se atestă stare de slăbiciune generală, care uneori ajunge la colaps. În timpul rectoromanoscopiei se constată proctosigmoidită erozivă sau eroziv-necrotică, hemoragică. La biopsie se depistează un număr mare de leucocite, eozinofile și celule plasmatice. Apar fisuri anale, sângerări ale hemoroizilor preexistenți. Diagnosticul diferențiat între afecțiunea medicamentoasă alergică și cea toxică este dificil.

Tratamentul constă în suspendarea preparatului, prescrierea de preparate topice împotriva pruritului, de analgezice, medicamente antiinflamatoare, sedative. După o săptămână de tratament, manifestările acute se ameliorează. În cazul în care în colita pseudomembranoasă cu sindrom acolo-ano-rectal se folosește colestiramină, diareea încetează de obicei doar peste 2-3 zile și mai târziu.

În literatură există relatări despre tratamentul eficient al colitei pseudomembranoase cu rășini anionice: colestiramină (câte 4,0 g de 3-4 ori pe zi) sau colestipol (câte 5-10 g de 2 ori pe zi), care sunt capabile să lege toxinele *C. difficile*. După încetarea diareii, tratamentul continuă, reducându-se doza. Dacă apar constipații, doza de colestiramină se micșorează și mai mult. Există publicații despre tratamentul de succes al diareii asociate cu antibiotice și al EPM cu smecta – câte 1 plic dizolvat în 1/2 de pahar cu apă, de 3 ori pe zi pe parcursul a 10-14 zile.

10. HEPATITĂ. LEZIUNE MEDICAMENTOASĂ A FICATULUI

Hepatita este o maladie inflamatoare a ficatului. Există o mulțime de factori care pot provoca maladia: infectarea cu virusuri (hepatita A, B, C etc.), abuzul de alcool, administrarea îndelungată și/sau în doze mari a medicamentelor, intoxicația cu substanțe chimice, dereglarea sistemului imun, boli de cumulare (hemocromatoză, boala Wilson etc.).

Ficatul, filtrul principal al organismului nostru, care purifică toate substanțele ce nimeresc în organismul nostru, păstrând mai mult de jumătate din substanțele care opun rezistență la atacurile bacteriilor și ale virusurilor și deseori, este supus acțiunii nefavorabile din exterior, de regulă, din vina noastră. Printre aceste acțiuni nocive se enumeră și celea pe care suntem pe deplin capabili să le prevenim.

De ce suferă ficatul? Factorii care pot afecta ficatul și sfaturile principale pentru protecția acestuia.

1. Alcoolul

Nu este un secret că etanolul este toxic pentru organism, inclusiv, pentru celulele hepatice. În urma consumului abuziv de alcool, deseori se dezvoltă distrofia lipidică a ficatului (de fapt, obezitatea acestuia), de unde nu mai este mult până la hepatita alcoolică și ciroza hepatică, care amenință cu decesul.

Soluția:

- Evitați consumul sistematic de băuturi alcoolice. Inclusiv, al celor slab alcoolizate. Acestea dăunează ficatului la fel de mult ca și cele tari.
- Nu consumați alcool pe stomacul gol, neapărat consumați alcoolul cu o cantitate mare de lichid (suc, morsă sau apă minerală).

- Discutați cu medicul despre cantitatea de alcool admisibilă pentru și străduiți-vă să nu o depășiți.

2. Virusurile:

Contactul cu sângele unei persoane infectate cu hepatita B sau C (în timpul consumului intravenos de droguri, actului sexual, aplicării tatuajelor, pedichiurii și manichiurii); consumul de apă nefiartă și de produse alimentare care nu au fost prelucrate termic. Este adevărat că această cale de transmitere a virusului este actuală doar în privința hepatitei A, care provoacă o infecție intestinală. Chiar dacă se crede că hepatita A nu este gravă, ea totuși nu trece fără consecințe, fiind un factor de dezvoltare a litiazei biliare, modificând proprietățile fizico-chimice ale bilei.

Soluția:

- Nu folosiți niciodată aparate de ras, perii de dinți și orice alte obiecte străine, pe care poate fi sângele altor persoane.
- Evitați contactele sexuale neprotejate.
- Efectuați manichiura cu instrumente sterilizate.
- Respectați regulile de igienă la consumul de băuturi și alimente.
- Efectuați o analiză la hepatită: după tatuaj, piercing, acupunctură și vaccinarea preventivă împotriva hepatitei A în călătoriile în țările în care hepatita este foarte răspândită: Asia de Sud-Est, regiunea Asiatică a Oceanului Pacific, Africa Centrală.
- Toți copiii, chiar în primele zile de viață, sunt vaccinați împotriva hepatitei B.

3. Medicamentele

Medicamentele devin toxice în următoarele cazuri:

- **La administrarea necontrolată a preparatelor.**

Celulele ficatului pot fi afectate atât de preparate înregistrate ca medicament, cât şi de antibiotice, hormoni, steroizi anabolici, precum şi de suplimente biologic active şi fitopreparate (mai ales cu mai multe componente). Ultimele îi pun în gardă în mod deosebit pe specialiştii în maladii hepatice, pentru că aceste remedii nu au parcurs toate fazele de studii clinice. Apropo, în ţările Asiei de Sud-Est (Coreea, China), în care suplimentele biologic active şi fitopreparatele sunt deosebit de populare, din vina acestora se produc până la 70% din toate afecţiunile medicamentoase ale ficatului. Şi multe preparate medicamentoase posedă potenţial hepatotoxic, printre care întâietatea o deţine paracetamolul. Este adevărat că afectarea gravă a ficatului este posibilă doar în cazul în care administrarea acestuia depăşeşte considerabil doza nictemerală maximă.

- **La administrarea a peste cinci preparate medicamentoase concomitent.**

În acest caz, creşte influenţa negativă a medicamentelor asupra ficatului, dar şi apare pericolul de interacţiune nedorită a diferitor componente ale preparatelor. Totodată, atunci când se administrează mai puţin de 5 medicamente, probabilitatea de dezvoltare a efectelor adverse constituie 4%, la administrarea a 5-7 preparate – 10%, a peste 15 medicamente – 40%.

- **La administrarea medicamentelor împreună cu alcoolul.**

O astfel de combinare pentru ficat este deosebit de periculoasă atunci când se administrează paracetamol, pentru că alcoolul îi modifică metabolismul. La administrarea împreună cu preparate psihotrope sau cu acţiune deprimantă asupra SNC, efectul acestora se intensifică brusc sau se denaturează.

- **Dacă există maladii hepatice.**

La acești pacienți, riscul de afectare medicamentoasă a ficatului este cu mult mai mare.

Sfaturi:

- **Străduiți-vă să evitați administrarea necontrolată a medicamentelor** (în special antibiotice, preparatele hormonale, steroizi anabolici), a suplimentelor biologic active și fitopreparatelor (în special, cu multe componente).

- La folosirea preparatelor eliberate cu prescripție medicală și fără aceasta, citiți cu atenție instrucțiunile.

- Nu depășiți doza recomandată.

- Străduiți-vă, dacă este posibil, să administrați preparatul într-o cură scurtă. În caz de administrare îndelungată a preparatului (peste 10 zile), efectuați analiza biochimică a sângelui cu determinarea enzimelor hepatice – AST și ALT. Dacă acestea sunt crescute, consultați specialistul care fie că va substitui preparatul, fie că va prescrie o altă doză.

- **Întocmiți și păstrați mereu lista** tuturor preparatelor eliberate cu prescripție medicală și fără aceasta, pe care le administrați, incluzând plantele, vitaminele și suplimentele alimentare. Luați mereu această listă ori de câte ori vizitați medicul.

- **Dacă preparatele v-au fost prescrise de medici diferiți**, rugați-i ca, înainte să prescrie, să vadă dacă componentele acestora nu coincid cu compoziția medicamentelor pe care le folosiți deja, altfel există riscul de supradozare sau de modificare a acțiunii medicamentelor asupra organismului.

- Dacă luați medicamente, **citiți în instrucțiunile** de administrare capitolul privind interacțiunea cu alcoolul. Nu depășiți niciodată, în acest caz, doza maximă recomandată.

- Dacă suferiți de o maladie hepatică, asigurați-vă că **medicul dvs. cunoaște aceasta** atunci când vă prescrie un preparat nou. De asemenea, este de dorit să consultați medicul hepatolog sau gastroenterolog.

4. Alimentele

Sursa problemelor: încălcarea stereotipului de alimentație, consumul unor cantități mari de alimente bogate în calorii, grase, picante pentru ficat constituie o încercare extremă. Ca rezultat, se deregleză secreția de bilă, producția de suc gastric și de enzime pancreatice, ceea ce provoacă probleme digestive și poate cauza ulcer gastric, diskinezia căilor biliare și o serie de alte maladii.

Soluția:

- Reduceți la minim consumul de alimente grase, prăjite, siropuri dulci, oțet, condimente, ciocolată, cafea, ceai tare, băuturi gazoase (mai ales, reci). În loc de aceasta, puneți accentul pe consumul de legume și fructe, mai ales, de morcov, bostan, dovlecei, conopidă, prune uscate, mere, struguri.
- Protejați ficatul prin administrarea unor preparate coleretice care ameliorează fluiditatea bilei, precum și a hepatoprotectoarelor. Un efect coleretic ușor are mierea și ceaiul verde. Cât privește fitoterapia, fiți mai prudenți, deoarece plantele selectate incorect pot dăuna.

Există două forme de hepatită – acută și cronică. În forma acută starea se înrăutățește vizibil, apar simptome de intoxicație, poate să crească temperatura corpului, uneori se dezvoltă icterul. În forma cronică manifestările sunt mai atenuate. Acestea constau din intoleranța proastă la alimentele grase, dureri surde sub rebordul costal drept. Uneori, hepatita cronică nu produce niciun simptom până la un moment dat.

Câteodată evoluția acută a hepatitei trece în una cronică. Însă hepatita cronică se poate dezvolta și independent (de exemplu, în abuzul îndelungat de alcool sau în administrarea medicamentelor).

Pe fundalul inflamației cronice, celulele ficatului pier, fiind înlocuite cu țesut fibros. Dacă fibroza cuprinde 80-90% din ficat, această

stare este denumită ciroză. Ficatul afectat de ciroză nu își poate îndeplini funcțiile, ceea ce pune viața în pericol.

De regulă, dezvoltarea cirozei durează ani în șir, dar în cazul în care hepatita cronică nu este tratată, ciroza poate deveni o finalitate legitimă a maladiei.

Semnele de afectare a ficatului:

- greţuri, inapetenţă;
- fatigabilitate;
- prurit;
- îngălbenirea sclerei ochilor şi a pielii;
- modificarea culorii urinei.

Dacă prezentaţi aceste simptome, adresaţi-vă medicului şi efectuaţi investigaţii.

Principiile de tratament

Sarcina principală în tratamentul hepatitei este **eliminarea factorului care provoacă inflamaţia**. În hepatita virală – eliminarea virusului din organism sau reducerea activităţii acestuia. Pentru aceasta pot fi prescrise preparate antivirale. În hepatita autoimună – compensarea tulburărilor în funcţionarea sistemului imun. Cu acest scop, medicul poate prescrie preparate din grupul de hormoni glucocorticosteroizi şi preparate care modulează activitatea imunităţii. În hepatita toxică se impune renunţarea la medicamentele care provoacă inflamaţia ficatului sau substituirea acestora prin altele, mai puţin toxice, excluderea consumului de alcool şi contactul cu alte substanţe toxice.

Dacă factorul patogen a fost înlăturat, ficatul este capabil să se restabilească în mod independent, fără ajutor din exterior. Acest organ a fost programat de natură să lucreze cu diferite substanţe toxice – atât cu cele care intră din exterior, cât şi cu cele care se formează în interiorul organismului. În jumătate de an, ficatul îşi renovează complet componenţa celulară.

Mulți medici prescriu pacienților care suferă de hepatită preparate din grupul **hepatoprotectoarelor**. Este important să înțelegem că, fără eliminarea agentului patogen, aceste preparate, în majoritate, aduc o ameliorare temporară sau nu sunt eficiente deloc. Totuși preparatele, care au ca substanță activă **acidul ursodeoxicolic** și **ademetionina**, sunt capabile să accelereze tratamentul și să crească succesul în hepatite toxice.

A. Preparate în tratamentul hepatitei virale cronice

Indicațiile principale

- Hepatite virale cronice.

Principiul de acțiune

Preparatele utilizate în tratamentul hepatitelor virale cronice se împart în două grupuri: interferoni și alte medicamente antivirale. De regulă, acestea sunt prescrise în combinații. Interferonii nu numai posedă o acțiune antivirală, dar și sunt capabili să stimuleze pentru combaterea virusurilor sistemul imunitar propriu al omului.

Particularități de utilizare

Durata curei de tratament cu preparate antivirale depind de tipul de hepatită de care omul este bolnav și de genotipul virusului. În medie, durata terapiei hepatitei cronice C constituie între 24 și 48 de săptămâni. Tratamentul, în majoritatea cazurilor, se efectuează la domiciliu, pacienții efectuează injecții în mod independent. Numai în cazul în care starea se agravează, bolnavii pot fi internați în spital. Însă o condiție obligatorie în tratamentul la domiciliu este prelevarea periodică a analizelor de control. Acestea fac posibilă evaluarea eficienței terapiei și depistarea la timp a efectelor adverse.

O condiție indispensabilă a succesului terapiei este renunțarea completă la consumul de alcool, de droguri, excluderea contactului cu alte toxine „hepatice", inclusiv, limitarea rațională a administrării altor medicamente.

În prezent, este recomandat tratamentul cu așa-numiții interferoni pegilați. Aceștia sunt comod de utilizat, pentru că se adminis-

trează numai 1 dată în săptămână și oferă o rată de vindecare ceva mai mare decât alți interferoni. Totuși, din considerente economice, medicii prescriu uneori tratamentul cu interferoni obișnuiți, care se administrează zilnic sau peste o zi. Aceștia, de asemenea, în multe cazuri conduc la eliminarea hepatitei virale. Trebuie respectată o singură condiție importantă: interferonii trebuie să fie neapărat sub formă injectabilă. Supozitoarele, capsulele și picăturile nazale nu sunt eficiente în hepatitele virale.

Pe lângă interferoni, schema standard de tratament al hepatitei C include preparate antivirale suplimentare, în particular, ribavirina. Aceasta influențează celulele sexuale la femei și bărbați, de aceea este foarte importantă aplicarea măsurilor de contracepție în perioada terapiei și în primele 6 luni după finalizarea tratamentului. De asemenea, trebuie să reținem că eficiența terapiei scade în caz de greutate excesivă. Pentru acest motiv, pacienților cu indicele masei corporale (IMC) de peste 28 kg/m^2 li se recomandă inițial să micșoreze greutatea, și abia după aceasta să înceapă tratamentul hepatitei virale C.

Pe lângă terapia standard a hepatitei virale, care se aplică timp de aproximativ două decenii, există scheme alternative. În anul 2012 au fost înregistrate primele medicamente din categoria preparatelor antivirale cu acțiune directă (telaprevir etc.). Aceste preparate blochează activitatea fermenților virali sau a unor proteine virale, ceea ce nu permite virusului să se multiplice. Preparatele menționate, folosite în complex cu terapia standard a hepatitei virale C, au dovedit o eficiență înaltă. Deocamdată însă, aceste preparate sunt prescrise destul de limitat din cauza prețurilor ridicate.

De obicei, nu se recomandă asocierea terapiei antivirale cu administrarea preparatelor din grupul hepatoprotectoarelor. Pentru profilaxia stazei biliare, deseori se prescriu preparate de acid ursodeoxicolic.

În tratamentul hepatitei cronice C (HCC) și a cirozei hepatice de etiologie VHC (virusul hepatitei C) de clasa A (ciroză compensată), potrivit clasificării Child-Pugh, se folosește combinația *Peg-INFalfa* cu ribavirină: *Peg-INFalfa-2b* (12 KD) – în doza de 1,5 μg/g se administrează *s/c* 1 dată/săpt. *Peg-INFalfa-2a* (40KD) – în doza de 180 μg *s/c* 1 dată/săpt. Ribavirină *p/o* 1,5 mg/kg zilnic (vezi „Ribavirină"). Durata în caz de infectare cu VHC genotipul 1 – 48 săpt., la infectarea cu genotipurile 2 și 3 – 24 săpt. Inhibitorii de protează virală (IP) telaprevir, boceprevir, simeprevir se administrează în combinație cu *Peg-INFalfa* și ribavirină doar la pacienții cu VHC genotipul 1. Telaprevir în doza de 1125 mg de 2 ori/zi – cu alimente care conțin cel puțin 20 g de grăsimi, împreună cu *Peg-INFalfa-2a* sau 2b și ribavirină pe parcursul a 12 săpt. În continuare, pe parcursul altor 12 (în lipsa cirozei și la un răspuns virusologic rapid) sau 35 săpt. se efectuează terapia antivirală dublă cu *Peg-INFalfa-2a* sau 2b și ribavirină. Boceprevir în doza de 800 mg – de 3 ori/zi împreună cu *Peg-INFalfa-2a* sau 2b și ribavirină pe parcursul a 24 săpt. (în lipsa cirozei și a HVS-ARN neidentificabile peste 8 săpt.) sau 44 săpt. Evaluarea răspunsului este determinată de perioada de inițiere de 4 săptămâni, pe parcursul căreia pacienților li se administrează doar *Peg-INFalfa* și ribavirină. Simeprevir se prescrie *p/o* în doza de 150 mg 1 dată/zi în combinație cu *Peg-INFalfa-2a* sau 2b și ribavirină pe parcursul a 12 săpt., în continuare – terapia standard pe parcursul altor 12 săpt.; pacienții netratați anterior sau pacienții cu recidivă după terapia dublă cu *Peg-INFalfa* și ribavirină continuă să administreze *Peg-INFalfa* și ribavirină; în caz de răspuns parțial sau în lipsa răspunsului la terapia efectuată cu *Peg-INFalfa* și ribavirină, aceștia continuă să administreze *Peg-INFalfa* și ribavirină pe parcursul a încă 36 de săptămâni. Declatasvir (inhibitor de proteină virală NS5A) *p/o* – câte 60 mg 1 dată/zi; asunaprevir (inhibitor de protează virală NS3/4A) – câte 100 mg de 2 ori/zi. Durata – 24 de săptămâni. Este posibilă cuadroterapia: combinația de *Peg-INFalfa*

şi ribavirină cu medicamentele daclatasvir + asunaprevir pentru pacienţii cu HCC de genotipul 1, inclusiv ciroza hepatică (de clasa A după Child-Pugh).

Scheme de terapie antivirală (TAV) a HCC fără interferoni.

În tratamentul pacienţilor cu HCC genotipul 1 cu ciroză hepatică compensată (clasa A după Child-Pugh), se foloseşte preparatul combinat viekirapak, care conţine 3 substanţe antivirale cu un mecanism diferit: paritaprevir (inhibitor de protează NS3/4A)/ ritonavir + ombitasvir (inhibitor de proteină NS5A) + dasabuvir (inhibitor nenucleotid de polimerază NS5B). Viekirapak în genotipul 1b la pacienţii fără ciroză hepatică se utilizează fără ribavirină, cura de tratament – 12 săptămâni; în genotipul 1b şi ciroză hepatică se prescrie împreună cu ribavirină, cura de tratament – 12 săptămâni. Dozele de ribavirină depind de masa corporală: sub 75 kg – 1000 mg/zi; 75 kg şi peste – 1200 mg/zi.

Combinaţia daclatasvir + asunaprevir este o altă schemă de terapie fără interferoni pentru pacienţii cu HCC genotipul 1, incluzând ciroza hepatică compensată (clasa A). Daclatasvir *p/o* câte 60 mg 1 dată/zi, asunaprevir – câte 100 mg de 2 ori/zi. Durata – 24 de săptămâni.

Este foarte important riscul interacţiunilor medicamentoase cu preparate care au un clearence dependent de izoenzimele CYP3A4, CYP2D6.

<u>În tratamentul hepatitei cronice B (HCB)</u>, se utilizează INF pegilat (Peg-INF) alfa-2a şi alfa-2b sau analogi de nucleozide: lamivudin, entecavir, telbivudin şi tenofovir. **Indicaţii**: 1) fibroză şi/sau indicele de activitate histologică de > 1 punct la scara METAVIR; 2) nivelul de încărcătură virală – ADN a virusului hepatitei B (ADN VHB) > 200 U*I/ml*; 3) activitatea ALT > limita de sus a normei (norma pentru bărbaţi – 30 Un/l, pentru femei – 19 Un/l). În ciroza hepatică de etiologie VHB medicamentele de primă linie sunt analogii nucleozidelor: se prescriu indiferent de încărcătura virală şi de activitatea ALT. Se vor prefera medicamente cu acti-

vitate antivirală ridicată și o barieră genetică ridicată (entecavir și tenofovir).

Lamivudin p/o – câte 100 mg o dată/zi; *entecavir p/o* – câte 0,5 mg o dată/zi, pentru persoanele infectate cu tulpini de virus rezistente la lamivudin și persoanele cu ciroză hepatică decompensată – câte 1 mg o dată/zi; în insuficiență renală este necesară ajustarea în funcție de rata de filtrare glomerulară (RFG), (după CC); *telbivudin* – câte 600 mg o dată/zi, în insuficiență renală este necesară ajustarea; tenofivir – câte 300 mg o dată/zi, în insuficiență renală este necesară ajustarea. Tratamentul cu o durată anumită este recomandat la prescrierea analogilor nucleozi(ti)delor la pacienții HBeAg-pozitivi cu condiția seroconversiunii în anti-HBe, după care se efectuează terapia de consolidare cu durata de 12 luni. Terapia pe termen lung cu analogii nucleozi(ti)delor se aplică în lipsa factorilor prognozați de obținere a răspunsului virusologic stabil, atât înaintea terapiei, cât și în timpul acesteia. Această strategie este recomandată la bolnavii cu ciroză hepatică, indiferent de statutul HbeAg al acestora sau de obținerea seroconversiunii în anti-HBe pe fundalul tratamentului. Acestora, în calitate de terapie de primă linie, li se recomandă entecavir sau tenofivir. Indiferent de medicamentul folosit, scopul optim al tratamentului rămâne obținerea unei aviremii stabile și durabile. Terapia de anumită durată se efectuează cu Peg-INF. Cura de tratament cu Peg-INF de 48 de săptămâni este recomandată la pacienții HBeAg-pozitivi cu probabilitate de seroconversiune anti-HBe. Această formă de terapie poate fi prescrisă, de asemenea, persoanelor HBeAg-negative cu factori de prognostic al tratamentului de succes și de obținere a răspunsului virusologic stabil. *Peg-INF*alfa-2b se utilizează în doza de 1,5 mg/kg, se administrează *s/c* o dată/săpt.; *Peg-INF*alfa-2a se folosește în doza de 180 µg, se administrează *s/c* o dată/săpt.

Cele mai frecvente efecte adverse. În timpul tratamentului cu interferoni și cu alte preparate antivirale, se pot dezvolta stări similare cu gripa, slăbiciune, iritabilitate, inapetență. Acestea însă nu

trebuie să fie un temei pentru suspendarea preparatului. Numai medicul poate corija terapia. Există numeroase metode de combatere a efectelor adverse. De exemplu, dacă se dezvoltă o stare similară cu gripa, se recomandă administrarea de preparate antipiretice la recomandarea medicului, un consum abundent de lichide. Pentru a micșora efectele adverse, preparatele de interferoni se recomandă să fie administrate înainte de somn.

Contraindicațiile principale

Schemele pe bază de interferoni nu vor fi prescrise în stările următoare:

- Depresie
- Psihoze
- Epilepsie
- Maladii autoimune
- Dereglări severe ale funcției hepatice
- Maladii asociate severe (hipertensiune arterială greu de controlat, diabet zaharat decompensat, insuficiență cardiacă, boală pulmonară obstructivă)
- Sarcină, alăptare.

Denumirea comercială, producătorul	**Forma de livrare**	**Particularitățile generale**
	Substanța activă – ***Peginterferon alfa-2a***	
Pegasis, (*F.Hoffman - La roche Ltd.*, Elveția)	Soluție p/admin. subcutanată, 135 µg/0,5 ml și 180 µg/0,5 ml (seringi-tub).	Preparat cu acțiune prelungită pentru tratamentul hepatitei virale cronice C. Corectează funcționarea sistemului imunitar, contribuie la suprimarea multiplicării virusurilor în celulele infectate. **Efecte adverse**: febră, slăbiciune, iritabilitate, ataxie, bufeuri, sete,

		scăderea masei corporale. Sunt posibile infecții ale căilor respiratorii, candidoza cavității bucale și herpes simplex. Se pot atesta tahicardie, dispnee, diaree, grețuri, dureri abdominale, musculare și articulare. Deseori, pe fundalul administrării preparatului apare depresie, insomnie, cefalee, vertij, dereglarea concentrării atenției. De asemenea, sunt posibile dereglări ale compoziției sângelui (scăderea nivelului de leucocite, trombocite, eritrocite etc.), oscilații ale nivelului de hormoni ai glandei tiroide, alte efecte adverse. **Contraindicații**: hipersensibilitate la componentele preparatului, hepatită autoimună, insuficiență hepatică severă, hipotiroidism, hipertiroidism, diabet zaharat în faza de decompensare, maladii cardiovasculare severe, perioada de sarcină, alăptare și o serie de alte maladii și stări. **Regim de dozare** Preparatul se administrează subcutanat în regiunea peretelui abdominal anterior sau a coapsei o dată în săptămână. Doza unică obișnuită este de 180 µg. Durata tratamentului este stabilită de medic.

Substanța activă – *Peginterferon alfa-2b*		
Pegintron, (*Schering*-Plough (*Brinny*) *Company, Irlanda; MSD International GmbH (Singapore Branch*), Singapore)	Pulbere liof. p./ prep. sol. *s/c*, 50, 80, 100, 120 și 150 µg (flac., pixuri-seringă).	Preparatul este similar după acțiune, efecte adverse și contraindicații cu „Pegasis" (vezi anterior). Se utilizează atât în hepatita cronică C, cât și în hepatita cronică B. **Regim de dozare** Se produce sub formă de pulbere introdusă fie în pixuri-seringă speciale, fie în flacoane. Setul include și un dizolvant. Soluția preparată trebuie să fie transparentă, incoloră și să nu conțină particule vizibile. Aceasta trebuie utilizată imediat. Preparatul se administrează subcutanat câte 0,5 sau 1,0 µg/kg o dată în săptămână. Medicul stabilește doza exactă și durata tratamentului. Se recomandă de a alege de fiecare dată un loc nou pentru injecție.
Substanța activă – *Entecavir*		
Baraclude, (*Bristol*-Myers Squibb Company, SUA)	Compr. filmate, 0,5 și 1 mg.	Preparat pentru tratamentul hepatitei virale cronice B la adulți. Analog sintetic al nucleotidelor, care este unul dintre cele mai promițătoare în tratamentul HVC B. Avantaje: risc minim de dezvoltare a rezistenței (deci, lipsa recidivelor maladiei); posibilitatea de tratament al bolnavilor rezistenți la terapia cu lamivudin.

		Indicații: HVC B la adulți cu semne de replicare virală și sporirea activității transaminazelor (ALT sau AST) sau dacă există semne histologice de proces inflamator în ficat. **Efecte adverse**: poate provoca cefalee, fatigabilitate, grețuri, slăbiciune musculară și alte efecte adverse. **Contraindicații**: hipersensibilitate la componentele preparatului, vârsta sub 18 ani și alte maladii și stări. **Regim de dozare** Se administrează pe nemâncate la cel puțin 2 ore după mese și cu cel târziu 2 ore înainte de masa următoare. Doza recomandată constituie 0,5 mg o dată în zi. În unele situații, medicul poate să prescrie 1 mg de preparat o dată în zi, în caz de rezistență la lamivudin – câte 1 mg o dată/zi (peste 2 ore după mese și < 2 ore înainte de masa următoare). Se impune ajustarea dozei dacă CC < 50 ml/min.
Substanța activă – ***Boceprevir***		
Victrelis, (*Schering*-Plough (Singapore) PTE Ltd., Singapore)	Caps., 200 mg.	Preparat antiviral, inhibitor al serin-proteazei NS3-4A a HVC, necesară pentru replicarea virusului. **Indicații:** tratamentul HCC genotipul 1 în combinație cu Peg-ING alfa și cu ribavirină la adulți cu

		maladie hepatică compensată (inclusiv ciroză hepatică), netratați anterior sau la care tratamentul precedent (pe bază de INF) cu ribavirină sau fără aceasta nu a fost eficient. **Contraindicații, efecte adverse**: vezi instrucțiunea pentru utilizarea preparatului. **Doze și mod de administrare**: *p/o* 800 mg de 3 ori /zi cu alimente, în combinație cu Peg-INF alfa și ribavirină timp de 24 (în lipsa cirozei și a HCV-ARN neidentificabile peste 8 săpt.) sau 44 de săptămâni.
Substanța activă – *Simeprevir*		
Sovriad, (*Janssen-CilagS.p.A.*, Italia)	Caps., 150 mg.	Preparat antiviral, inhibitor inhibitor al serin-proteazei NS3/4A a HVC, necesară pentru replicarea virusului. **Indicații:** tratamentul HCC genotipul 1 în combinație cu Peg-ING alfa și cu ribavirină la adulți cu maladie hepatică compensată (inclusiv ciroză hepatică), netratați anterior sau la care tratamentul precedent (pe bază de INF) cu ribavirină sau fără aceasta nu a fost eficient. **Contraindicații, efecte adverse**: vezi instrucțiunea pentru utilizarea preparatului.

		Doze şi mod de administrare: *p/o* 150 mg o dată/zi cu alimente, împreună cu Peg-ING alfa-2a sau 2b şi cu ribavirină, timp de 12 (la pacienţii netrataţi anterior, precum şi la pacienţii cu recidive, inclusiv ciroză hepatică şi HCV-ARN neidentificabil după 4 sau 12 săpt.) sau 36 săpt. se efectuează terapia antivirală dublă.
Substanţe active – *Dasabuvir+Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir*		
Viekirapak, (*Abb Vie Irland NL B.V., Irlanda)*	Set: compr. filmate, 2 tipuri: dasabuvir 250 mg – 2 buc., ombitasvir 12,5 mg + paritaprevir 75 mg + ritonavir 50 mg – 2 buc.	Preparat antiviral, inhibitor combinat al serin-proteazei NS3/4A a HVC, al polimerazei NS5A şi inhibitor nenucleotidic al polimerazei NS5B a HVC, necesare pentru replicarea virusului. **Indicaţii:** tratamentul HCC genotipul 1, inclusiv la pacienţii cu ciroză hepatică. **Contraindicaţii, efecte adverse:** vezi instrucţiunea pentru utilizarea preparatului. **Doze şi mod de administrare:** 2 comprimate (12,5 mg/75 mg/ 50 mg) o dată/zi şi 1 comprimat 250 mg de 2 ori/zi. În combinaţie cu ribavirina se utilizează pentru genotipul 1a şi pentru genotipul 1b cu ciroză. Doza de ribavirină se calculează după masa corporală:

		1000 mg la o MC < 75 kg și 1200 mg/zi la o MC de ≥ 75 kg. Durata: vezi instrucțiunea pentru *utilizarea preparatului.* **Indicații:** tratamentul HCC, inclusiv în ciroza hepatică (clasa A după Child-Pugh), în combinație cu asunaprevir numai la persoanele cu genotipul 1b, sau în combinație asunaprevir+Peb-INFalfa+ribavirină – pentru pacienții cu genotipul 1. **Contraindicații, efecte adverse:** vezi instrucțiunea pentru utilizarea preparatului. **Doze și mod de administrare**. genotipul 1b: daclatasvir 60 mg o dată/zi + asunaprevir 100 mg de 2 ori/zi, durata 24 săpt. Genotipul 1: în combinație: daclatasvir o dată/zi+ asunaprevir 100 mg/zi + ribavirină (1000 sau 1200 mg/zi în funcție de MC) + Peg-ING alfa 180 µg, *s/c* o dată/săpt., durata 24 săpt.
Substanța activă - *Daclatasvir*		
Daclinza, (*Bristol-MyersSquibb Company,* SUA)	Compr. filmate, 30 mg și 60 mg.	Preparat antiviral, inhibitor de polimerază NS5A a HVC, necesară pentru replicarea virusului. **Indicații:** tratamentul HCC, inclusiv în ciroza hepatică (clasa A după Child-Pugh), în combinație

		cu asunaprevir numai la persoanele cu genotipul 1b, sau în combinație asunaprevir + Peb-INFalfa + ribavirină – pentru pacienții cu genotipul 1. **Contraindicații, efecte adverse:** vezi instrucțiunea pentru utilizarea preparatului. **Doze și mod de administrare:** genotipul 1b: daclatasvir 60 mg o dată/zi + asunaprevir 100 mg de 2 ori/zi, durata 24 săpt. Genotipul 1: în combinație: daclatasvir o dată/zi + asunaprevir 100 mg/zi + ribavirină (1000 sau 1200 mg/zi în funcție de MC) + Peg-ING alfa 180 µg, *s/c* o dată/săpt., durata 24 săpt.
Substanța activă - *Asunaprevir*		
Sunvepra, (*Catalent Pharma Solutions LLC,* SUA)	Caps., 100 mg.	Preparat antiviral, inhibitor de serino-protează a NS3/4A a HVC, necesară pentru replicarea virusului. **Indicații:** tratamentul HCC, inclusiv în ciroza hepatică (clasa A după Child-Pugh), în combinație cu daclatasvir numai pentru pacienții cu genotipul 1b, sau în combinația de preparate daclatasvir + asunaprevir + Peg-INFalfa + ribavirină – pentru pacienții cu genotipul 1.

		Contraindicații, efecte adverse: vezi instrucțiunea pentru utilizarea preparatului. **Doze și mod de administrare:** 100 mg de 2 ori/zi în combinația: HCC de genotipul 1 b – daclatasvir 60 mg o dată/zi, cura – 24 săpt.; genotipul 1 – daclatasvir + asunaprevir + Peg-INFalfa, cura – 24 săpt.
Substanța activă- *Telbivudin*		
Sebivo, (*Novartis Pharma Stein AG*, Elveția)	Compr. filmate, 600 mg.	Analog timidinic sintetic; inhibă polimeraza ADN a HVB, este activ doar în raport cu acest virus. **Indicații:** HCB la adulți cu replicarea confirmată a virusului și proces inflamator activ în ficat. **Contraindicații, efecte adverse:** vezi instrucțiunea pentru utilizarea preparatului. **Doze și mod de administrare:** *p/o* câte 600 mg o dată/zi. În insuficiența renală cronică: la CC $\geq$ 50 ml/min. – 600 mg/zi; 30-49 ml/min. – 600 mg la fiecare 48 de ore; < 30 ml/min. (stare care nu impune efectuarea hemodializei) – 600 mg la fiecare 72 de ore; stadiul terminal – 600 mg la fiecare 96 de ore.

Substanţa activă - *Tenofovir*		
Viread, (*Takeda*GmbH, Germania)	Compr. filmate, 300 mg.	Analog sintetic al adenozin-5-monofosfatului; inhibă polimeraza ADN a VHB, este activ în raport cu VHB şi HIV. **Indicaţii:** HCB la adulţi cu replicarea confirmată a virusului şi un proces inflamator activ în ficat. Infecţia HIV-1. **Contraindicaţii, efecte adverse:** vezi instrucţiunea pentru utilizarea preparatului. **Doze şi mod de administrare:** *P/o* câte 300 mg/zi.
Substanţa activă - *Ribavirină*		
Ribamidil, (BioPharma, Rusia) **Ribavirină,** (Uzina de vitamine din Shchelkovo, Rusia) **Ribavirină, Rebetol,** (MSD International GmbH (Puerto RicoBranch) LLC, Puerto Rico)	Compr., 0,2 g. Caps., 0,2 g.	Preparat antiviral, analog guanozinic, frânează sinteza nucleotidelor şi inhibă polimeraza ARN virală. **Indicaţii:** tratamentul HCC în combinaţie cu Peg-INF alfa la adulţi. Sindrom respirator acut sever. Se foloseşte în combinaţie cu interferonul în hepatita cronică C. **Efecte adverse:** cefalee, vertij, slăbiciune generală, insomnie, nervozitate, scăderea sau creşterea tensiunii arteriale, palpitaţii. De asemenea, este posibilă anemia hemolitică, scăderea nivelului de leucocite, dispnee, tuse, uscăciunea mucoasei cavităţii bucale, inapetenţă, greţuri, vomă, alte efecte adverse.

		Contraindicații: hipersensibilitate la componentele preparatului, maladii cardiace severe, maladii ale glandei tiroide (dacă acestea nu răspund la tratamentul prin metode standard), maladii autoimune, insuficiență renală, insuficiență hepatică severă, ciroză hepatică decompensată, sarcină, alăptare, vârsta sub 18 ani și alte maladii și stări. **Doze și mod de administrare:** preparatele se administrează în timpul meselor, regimul de dozare depinde de schema tratamentului și de masa corporală a persoanei. Dozajul obișnuit constituie 1000-1200 mg pe zi în 2 prize (dimineața și seara). *P/o* 1 g (la o MC< 75 kg) sau 1,2 g (la o MC > 75 kg) în combinație cu Peg-INF o dată/săpt. Durata tratamentului se determină în funcție de genotipul virusului.
Substanța activă – *Telaprevir*		
Insivo, (JanssenCilagS.p.A., Italia)	Compr. filmate, 375 mg.	Preparat antiviral; inhibitor de serino-protează NS3/4A a HVC, necesară pentru replicarea virusului. Preparat nou, cu acțiune puternică. Se folosește în tratamentul hepatitei cronice C (numai de genotipul 1) la pacienții adulți. Se prescrie în combinație cu peginterferonul

		alfa și ribavirină, inclusiv la bolnavii cu tratamentul precedent puțin eficient sau ineficient. Preparatul nu poate fi administrat separat numai cu peginterferon- alfa sau numai cu ribavirină. **Indicații:** tratamentul HCC genotipul 1 în combinație cu Peg-INF alfa și ribavirină la adulți cu maladii hepatice compensate, netratați anterior sau la care tratamentul precedent (pe bază de INF) cu ribavirină sau fără aceasta a fost ineficient. **Efecte adverse:** în timpul administrării, sunt posibile următoarele reacții adverse: anemie, erupții, scăderea nivelului de trombocite și leucocite în sânge, prurit, grețuri, diaree și o serie de alte efecte adverse. Preparatul poate interacționa cu alte medicamente, de aceea este necesară informarea medicului curant despre toate medicamentele pe care le administrați. **Contraindicații**: hipersensibilitate la componentele preparatului. Siguranța și eficiența administrării la pacienții cu vârsta sub 18 ani și peste 65 de ani deocamdată nu a fost stabilită, de aceea preparatul nu li se prescrie; administrarea

		concomitentă cu medicamente al căror clearance depinde de activitatea izoenzimei CYP3A și la care creșterea C_{pl} este însoțită de manifestări serioase și/sau cu pericol pentru viață. **Doze și mod de administrare**: preparatul se administrează în timpul meselor, câte 2 comprimate (în total 750 mg) de 3 ori pe zi sau câte 3 comprimate (în total 1125 mg) de 2 ori pe zi. *P/o* câte 3 comprimate de 2 ori/zi cu alimente care conțin ≥ 20 g de grăsimi în combinație cu Peg-INF alfa și ribavirină. Doza nictemerală totală constituie 6 comprimate (2250 mg). Comprimatele se înghit întregi, fără mestecare, nu pot fi zdrobite sau dizolvate. Administrarea preparatului pe nemâncate, precum și nerespectarea regimului de dozare poate determina scăderea concentrației preparatului în plasma sanguină, fapt care poate reduce efectul terapeutic.

B. Maladiile metabolice ereditare ale ficatului

Tratamentul bolii Wilson-Konovalov se efectuează pe fundalul unui regim alimentar cu conținut redus de cupru, în două faze:

1) eliminarea depunerilor de cupru din țesuturi;
2) prevenirea acumulării repetate a cuprului.

În faza 1 (durata de până la 1 an) se folosește penicilamina *p/o* în doza inițială de 0,25-0,5 g/zi în 4 prize. Doza se crește la fiecare 7 zile cu 0,25 g până la 1-2 g/zi. Criteriul de determinare a dozei optime este creșterea excreției cuprului cu urina până la 2000-5000 µg/zi. După obținerea ameliorării și reducerea excreției de cupru la 500-1000 µg/zi, se trece la terapia de menținere pe viață *p/o* câte 0,75-1,25 g/zi.

Pe parcursul primelor 2 luni de tratament, hemoleucograma și proteina în urină vor fi controlate la fiecare 2 săpt., în continuare – 1 dată/lună pe parcursul a 6 luni. Se efectuează anual cercetarea inelelor Kayser-Fleischer, cu ajutorul lămpii cu fisuri. În cazul în care se dezvoltă febră și erupții medicamentoase, preparatul trebuie suspendat pentru 1 lună, după care administrarea trebuie reluată în doza de 250 mg/zi. Grețurile, voma și anorexia se diminuează, de obicei, după reducerea dozei. Penicilamina este inactivată de piridoxină, de aceea în perioada tratamentului va fi prescrisă piridoxina (25 mg/zi). Pacienților cu intoleranță la penicilamină și femeilor însărcinate se prescriu preparate de zinc (sulfat de zinc câte 124 mg de 2-3 ori/zi).

Tratamentul hemocromatozei se efectuează pe fundalul regimului alimentar cu consum limitat de carne, crupe de hrișcă, mere, rodii și alte produse cu un conținut ridicat de fier. Tratamentul inițial include: exfuzii de sânge în volum de 500 ml/săpt. în condiții de ambulatoriu. Controlul nivelului de Hb și feritină (până la 50 µg/l). Terapia de menținere: exfuzii de sânge (dacă sunt necesare) se efectuează de 3-4 ori pe an. Tratamentul cu chelatori de fier este mai puțin eficient: deferoxamina (desferal), pulbere liof., p/prep. soluției injectabile, 15 mg/kg/oră, *i/v*.

C. Encefalopatia hepatică (profilaxie și tratament)

Este necesară corectarea hipokaliemiei și a alcalozei metabolice, care crește riscul formării substanțelor toxice ce conțin azot și a penetrării acestora prin bariera hematoencefalică, efectuarea activi-

tăților pentru eliminarea sursei de amoniac din TGI. Bolnavilor cu hemoragie din segmentele superioare ale TGI le sunt indicate lavajul nazogastric, terapia antibacteriană. Pacienții cu intoleranță la proteină trebuie să limiteze consumul de proteină cu alimente la 40-60 g/zi. Terapia medicamentoasă, de asemenea, are ca scop micşorarea hiperamoniemiei. Se administrează preparate care intensifică neutralizarea amoniacului: aspartat de ornitină (lent *i/v* prin perfuzie) în doza de 20-40 g/zi, diluat cu soluție de NaCl 0,9% 200-400 ml, cu trecerea la utilizarea ulterioară în granule 6 g de 3 ori/zi ≥ 2 săpt.

Doza de lactuloză se ajustează în mod individual, pentru a obține mase fecale cu consistență moale de 2-3 ori/zi, de obicei, aceasta constituie 25 ml de 2 ori/zi. Pentru a micşora formarea toxinelor, inclusiv a amoniacului în intestinul gros, se administrează *p/o* unul dintre antibacterienele: rifaximină câte 400 mg de 3 ori/zi timp de 1-3 săptămâni, norfloxacină (400 mg 1 dată/zi), metronidazol câte 0,5 g de 3 ori/zi pe parcursul a 5-7 zile; neomicină câte 4-8 g/zi 5-7 zile; vancomicină câte 2 g/zi 7-10 zile. Dacă monoterapia este ineficientă, se foloseşte o combinație de medicamente.

Substanța activă – ***Lactuloză***		
Duphalac, (Solvay Pharmaceuticals, Solvay Biologicals B.V., Noua Zelandă)	Sirop 667 mg/ml, flacoane 200 ml.	**Indicații:** encefalopatie hepatică latentă gr.I-IV, în maladii hepatice acute şi cronice; profilaxia encefalopatiei hepatice. **Doze şi mod de administrare:** *p/o* câte 30-120 ml/zi în 2-3 prize. Doza se stabileşte în mod individual până la obținerea unui scaun moale de 2 ori/zi. În encefalopatie severă (gr. II-IV) se utilizează sub formă de clisme: 300 ml de preparat diluat cu 700 ml de apă. Pentru atingerea efectului,

		trebuie umplute toate segmentele intestinului gros (pacientul inițial este culcat pe partea laterală stângă, apoi pe spate cu capătâiul patului lăsat în jos, apoi pe partea laterală dreaptă). Frecvența efectuării clismelor – de 2-3 ori/zi. Este posibilă administrarea *p/o* și rectală concomitent.
Substanța activă – *Ornitină*		
Hepa-merz, (Ursapharm Arzneimittel GmbH și Co.KG; B. Braun Melsungen AG. Germania)	Granule p/prep. soluției orale, 3 g (plic); concentr. p/prep. sol. infuzabile, 500 mg/ml (fiole).	Preparatul se folosește preponderent în tratamentul afecțiunilor hepatice severe, legate de creșterea nivelului de amoniac în organism, inclusiv în encefalopatia hepatică. Ameliorează metabolismul proteic. Poate fi prescris în calitate de supliment alimentar la pacienții cu insuficiență proteică. **Indicații:** maladii hepatice acute și cronice, însoțite de hiperamoniemie, encefalopatie hepatică. **Contraindicații:** hipersensibilitate, insuficiență renală severă (C_{pl} a creatinei > 3 mg/dl), alăptare. La femeile însărcinate va fi folosit cu prudență și numai după indicații stricte. **Efecte adverse:** rar reacții cutanate, la perf. *i/v* – grețuri, vomă. **Atenționări:** dacă apar grețuri și vomă, viteza de administrare va fi micșorată.

		Doze şi mod de administrare: în funcţie de gradul de manifestare a encefalopatiei hepatice, *p/o* câte 6 g de 3 ori/zi sau *i/v* prin perfuzie câte 20-40 mg/zi (viteza maximă a perf. 5 g/oră).
Substanţa activă – ***Rifaximină*** (vezi „Spasmoliticele" în „Sindromul intestinului iritabil")		

D. Afecţiunile toxice ale ficatului

În tratamentul afecţiunilor toxice ale ficatului se folosesc medicamente cu acţiune hepatoprotectoare (silibinină, ademetionină etc.), vezi Hepatoprotectoare, dar eficienţa acestora nu a fost studiată suficient în cadrul studiilor clinice controlate multicentrice. Acidul ursodeoxicolic – vezi Hepatoproptectoare.

E. Boala alcoolică a ficatului

În hepatita alcoolică cu evoluţie severă, terapia medicamentoasă trebuie să se efectueze pe fundalul regimului trofologic cu ajutorul dietoterapiei complete: valoare energetică ≥ 2000 kcal/zi, vitamine. În anorexie: alimentaţie enterală prin sondă sau parenterală; în hipoglicemie, dereglarea stărilor acido-bazice şi hidro-electrolitice – tratament tradiţional. În tratamentul hepatitei alcoolice cu evoluţie severă (indicele Madrey> 32), se administrează *p/o* prednisolon (40 mg/zi) cu controlul ulterior al eficienţei terapiei în ziua a 7-a. După suprimarea manifestărilor principale ale hepatitei acute, în steatoza alcoolică, hepatita cronică şi ciroza hepatică se folosesc ademetionina, acidul ursodeoxicolic – vezi Hepatoproptectoare.

F. Hepatita autoimună

Algoritmul de tratament al adultului cu HAI (cu MC de 60 kg): 1-a săpt. – prednisolon 60 mg/zi *p/o* (1 mg/kg), a 2-a săpt. – prednisolon 50 mg/zi *p/o*, a 3-a săpt. – prednisolon 40 mg/zi *p/o* + azatioprină

50 mg/zi, a 4-a săpt. – prednisolon 30 mg/zi *p/o* + azatioprină 50 mg/zi *p/o*, a 5-a săpt. – prednisolon 25 mg/zi *p/o* + azatioprină 100 mg/zi, a 6-a săpt. – prednisolon 20 mg/zi *p/o* + azatioprină 50 mg/zi, a 7-a și a 8-a săpt. – prednisolon 15 mg/zi *p/o* + azatioprină 100 mg/zi, a 8-a și a 9-a săpt. – prednisolon 12,5 mg/zi *p/o* + azatioprină 100 mg/zi. Este posibilă micșorarea dozei de prednisolon până la 7,5 mg/zi la scăderea activității transaminazelor serice până la normă, precum și la micșorarea ulterioară a acesteia până la 5 mg/zi peste 3 luni.

Azatioprină în doza de 1-2 mg/kg/zi. Schema de tratament al HAI de primă linie - prednisolon în doza de 0,5-1 mg/kg/zi cu asocierea ulterioară a azatioprinei. Azatioprina se prescrie la un nivel de bilirubină < 100 mmol/l peste 2 săpt. după începutul terapiei.

În caz de răspuns insuficient la tratament, în pofida diagnosticului veridic de HAI și terapiei corespunzătoare, este necesară creșterea dozei de prednisolon și azatioprină sau prescrierea unor medicamente de alternativă. Preparate de alternativă: ciclosporină A în doza de 3-5 mg/kg/zi 1 dată/zi; tacrolimus în doza de 3-5 mg de 1-2 ori/zi; micofenolatmofetil în doza de 750-1000 mg de 2 ori/zi; anticorpi monoclonali la FNT-alfa (infliximab) în doza de 5 mg/kg la fiecare 2-8 săpt.; la antigenul CD20 (rituximab) – în doza de 1000 mg *i/v* în prima și a 15-a zi.

În HAI severă acută se impune administrarea *i/v* urgentă a GCS în doză majorată ($\geq$ 1 mg/kg). Lipsa de ameliorare pe parcursul a 7 zile constituie o indicație pentru includerea în lista de transplant de ficat urgent. Budesonid (9 mg/kg/zi) poate fi considerat un preparat de opțiune la pacienții fără ciroză cu contraindicații la prednisolon sau care dezvoltă efecte adverse. Budesonid se administrează împreună cu azatioprină. Toți pacienții trebuie să primească terapia cu vitamina D și cu preparate de calciu.

G. Ciroza hepatică biliară primară

Preparatul principal în terapia patogenetică a CHBP – acidul ursodeoxicolic (vezi preparate hepatoprotectoare) este prescris tuturor

pacienților, chiar și celor cu evoluție asimptomatică, în doza de 13-15 mg/kg/zi o dată, seara, sau în 2 prize: rezultatul va fi evaluat după răspunsul biochimic. Dacă dozele standard sunt ineficiente, este posibilă administrarea în doze mari de până la 20 mg/kg/zi. Terapia simptomatică are ca scop suspendarea pruritului cutanat, a osteoporozei, a sindromului Sjogren (xero-, oftalmostomie, disfagie), a deficitului de vitamine liposolubile (A, E, D) și a altor consecințe ale colestazei cronice.

H. Steatoza hepatică și steatohepatita nealcoolică sau hepatoza lipidică nealcoolică

Hepatoza lipidică este o maladie cronică la care se dereglează metabolismul în celulele ficatului, fapt ce conduce la acumularea grăsimii în acestea (boala este denumită frecvent distrofie lipidică sau ficat gras). Totodată, inflamația ficatului fie că nu există, fie că este manifestată slab.

La etapele incipiente, hepatoza lipidică nu are niciun fel de simptome, motiv pentru care multe persoane care suferă de aceasta nu au suspiciuni în privința dată. Hepatoza lipidică reprezintă prima etapă a bolii ficatului gras. Etapa a doua este steato-hepatita lipidică, adică asocierea inflamației. De regulă, aceasta are o evoluție lentă, dar la 1,5-2% dintre bolnavi provoacă dezvoltarea cirozei.

Cauza principală a dezvoltării hepatozei lipidice este rezistența la insulină, adică starea în care celulele organismului devin nesensibile la insulină. Acest fapt determină o cascadă de modificări, care, de obicei, în complex sunt denumite sindrom metabolic.

La 90% dintre persoanele care suferă de obezitate poate fi depistată hepatoza lipidică.

Pentru sindromul metabolic sunt caracteristice dereglări în funcționarea multor organe, o lovitură deosebit de serioasă suferă, de obicei, sistemul endocrin și cel cardiovascular. La gastroenterologi deseori se adresează pacienți, care pe fundalul rezistenței scăzute la insulină dezvoltă hepatoză lipidică și pancreatită cronică.

Principiile de tratament

Hepatoza lipidică este o stare reversibilă şi pentru a-i face faţă, pacienţii trebuie, în primul rând, să-şi schimbe modul de viaţă.

- Să normalizeze masa corporală – atunci când corpul slăbeşte, se reduce şi conţinutul de grăsime în ficat.
- Să se alimenteze raţional: să evite consumul excesiv de alimente grase şi bogate în glucide uşor asimilabile, să consume cantităţi suficiente de legume, să se alimenteze des, dar câte puţin.
- Să sporească nivelul de activitate fizică.
- Să evite alcoolul: chiar dacă consumul de alcool nu este cauza dezvoltării hepatozei lipidice nealcoolice, acesta îi poate agrava evoluţia.

Dacă rezistenţa la insulină este pronunţată, trebuie administrate preparate cu acţiune hipoglicemiantă (metformină). De regulă, acestea se prescriu pacienţilor nu atât din cauza stării ficatului, cât pentru a preveni dezvoltarea diabetului zaharat de tipul 2 (sau pentru a-l compensa) şi a complicaţiilor acestuia. În prezent însă, s-a demonstrat că numai acest grup de preparate este capabil să influenţeze semnificativ evoluţia hepatozei lipidice nealcoolice.

Măsuri terapeutice: regim alimentar şi efort fizic pentru scăderea masei corporale. Se recomandă: acid ursodeoxicolic (15 mg/kg), fosfolipide esenţiale (1800 mg/zi), ademetionină (800-1600 mg/zi), metformină (20 mg/kg/zi). Alte preparate în combinaţie: vitamina E (câte 400 UI de 2 ori/zi), pioglitazonă (30-60 mg/zi), combinaţia acidului ursodeoxicolic cu vitamina E, combinaţia acidului ursodeoxicolic cu statine în caz de creştere a C_{pl} a colesterolului şi a lipoproteinelor cu densitate joasă poate fi analizată în mod individual.

Hepatoprotectoare

Indicațiile principale

- Hepatită
- Afecțiuni toxice ale ficatului (alcoolice, virale, medicamentoase)
- Distrofia lipidică a ficatului
- Profilaxia afecțiunilor hepatice la administrarea preparatelor hepatotoxice.

Principiul de acțiune

La hepatoprotectoare (din lat. *hepar* – ficat, *protecto* – a proteja) se referă medicamentele care sporesc rezistența celulelor ficatului la diferiți factori toxici. Preparatele din acest grup restabilesc funcția hepatică dereglată și normalizează metabolismul, contribuie la neutralizarea produselor toxice, atât exogene, cât și endogene. De asemenea, acestea sunt capabile să amelioreze restabilirea celulelor hepatice și să sporească rezistența acestora la acțiunile nefaste. Datorită tuturor acestor proprietăți, hepatoprotectoarele reduc progresarea maladiilor hepatice sau previn dezvoltarea acestora.

Unele hepatoprotectoare stimulează sistemul imun, posedă o acțiune antiinflamatoare, precum și contribuie la micșorarea nivelului de colesterol și de trigliceride în sânge.

Particularități de utilizare

Hepatoprotectoarele reprezintă un grup de medicamente foarte variat. Acesta include preparate de origine vegetală și animală, fosfolipide esențiale, aminoacizi și derivați ai acestora, vitamine și substanțe similare cu vitaminele, antioxidanți. Acțiunea terapeutică a acestor preparate poate să difere considerabil atât prin intensitate, cât și prin mecanism.

Hepatoprotectoarele sunt niște preparate adjuvante, care se prescriu suplimentar la terapia de bază. Acestea nu elimină cauza maladiilor ficatului, ci doar atenuează consecințele acestora. În majorita-

tea cazurilor, nu ne putem limita doar cu administrarea hepatoprotectoarelor. Acestea pot fi folosite separat numai în scopuri profilactice. Peste hotare multe hepatoprotectoare înregistrate în Rusia ca medicamente se consideră suplimente alimentare biologic active.

Administrarea unor hepatoprotectoare în hepatita virală acută sau cronică poate conduce la activizarea inflamației. Prin urmare, numai medicul poate ajusta doza și stabili durata administrării în cure, ținând cont de cazul clinic concret.

Cele mai frecvente efecte adverse. Hepatoprotectoarele sunt preparate puțin toxice, de obicei, bine tolerate. În cazuri izolate pot să se dezvolte reacții alergice sub formă de erupții cutanate și prurit. Cel mai des, astfel se întâmplă la administrarea unor preparate vegetale cu multe componente.

Rareori, la începutul tratamentului pot să apară tulburări din partea organelor digestive (grețuri, senzație de disconfort în regiunea stomacului). De regulă, acestea se ameliorează în ziua a 3-a – a 4-a a administrării medicamentului și nu impun suspendarea preparatului.

Contraindicațiile principale

- Intoleranța individuală.

Denumirea comercială, producătorul	**Forma de livrare**	**Particularitățile generale**
Substanța activă – ***Extract din fructe de armurariu***		
Silimar, (Farmtsentr VILAR, Rusia)	caps.140 mg, comprimate 100 mg.	Hepatoprotector: amestec de compuși flavonoizi izomeri din planta *Silybum marianum* (silibinină, silicristină și silidianină în raportul de 3:1:1). Hepatoprotectoare vegetale care împiedică pătrunderea toxinelor în celulele

Carsil, (Sopharma AD, Bulgaria) **Carsil forte,** (Sopharma AD, Bulgaria) **Legalon 70 şi 140,** (Madaus GmbH, Germania) **Silarsil,** (Unipharma, Egipt)	Drajeuri 35 mg, comp. film. 22,5 mg. Capsule 90 mg. Caps., 70 şi 140 mg. Caps., 70 şi 140 mg.	hepatice. Aceasta se manifestă prin ameliorarea stării generale şi reducerea dereglărilor dispeptice. Preparatele stimulează pofta de mâncare, fapt important pentru pacienţii la care maladiile hepatice sunt asociate cu scăderea asimilării alimentelor. Aceste preparate se recomandă să fie folosite nu doar în tratamentul, dar şi în profilaxia maladiilor hepatice în intoxicaţii cronice, administrarea îndelungată a medicamentelor şi în consumul de alcool. **Efecte adverse**: de obicei, preparatele sunt bine tolerate. Rareori apar greţuri, diaree, în cazuri izolate sunt posibile reacţii alergice cutanate – erupţii, prurit. Similar, Carsil şi Carsil forte nu se administrează la copii cu vârsta sub 12 ani. **Regim de dozare** ▪ Silimar se administrează cu 30 de minute înainte de mese câte 1-2 comprimate de 3 ori pe zi. Tratamentul trebuie să continuie cel puţin 25-30 de zile. În maladiile cronice, sunt oportune curele de tratament repetate peste 1-3 luni. ▪ Carsil se administrează înainte de mese, cu o cantitate suficientă de apă. În tratamentul afecţiunilor hepatice severe sunt necesare

		doze mari – 420 mg pe zi (câte 4 drajeuri de 3 ori pe zi). În cazuri mai uşoare, terapia de menţinere – câte 1-2 drajeuri de 3 ori pe zi. Doza profilactică – câte 1 drajeu de 2-3 ori pe zi. ■ Carsil forte se administrează cu o cantitate suficientă de apă. În tratamentul afecţiunilor hepatice severe, preparatul se prescrie câte 1 capsulă de 3 ori pe zi. În cazuri mai uşoare şi terapia de menţinere – câte 1 capsulă de 1-2 ori pe zi. Cura de tratament trebuie să constituie cel puţin 3 luni. ■ Legalon 70 se administrează după mese, cu o cantitate mică de apă. La începutul tratamentului şi în cazuri severe, doza constituie 2 capsule de 3 ori pe zi. Doza de menţinere – 1 capsulă de 3 ori pe zi. ■ Legalon 140 la începutul tratamentului şi în cazuri severe se foloseşte câte 1 capsulă de 3 ori pe zi. Doza de menţinere – 1 capsulă de 2 ori pe zi. Durata tratamentului ≥ 2 luni.
Substanţa activă – *Fosfolipide*		
Essentiale N, (Nattermann and	Capsule; sol. în fiole 5 ml.	Fosfolipidele reprezintă elementele principale din structura peretelui celular, de aceea, în cazul în care acestea sunt suficiente,

GmbH, Germania) **Essentiale forte N,** (Nattermann and GmbH, Germania)		în organism se efectuează „repararea" cu ușurință a celulelor hepatice afectate. O proprietate importantă a acestor preparate este ameliorarea metabolismului lipidic, motiv pentru care ele sunt recomandate pacienților cu un nivel crescut de colesterol și cu distrofia lipidică a ficatului. Sunt permise în perioada de sarcină. **Efecte adverse:** de obicei, preparatele sunt bine tolerate. În cazuri rare poate să apară senzație de disconfort abdominal, înmuierea scaunului și reacții alergice. Soluția intravenoasă Essentiale N conține alcool benzilic, de aceea sunt posibile reacții de hipersensibilitate. **Regim de dozare:** ■ Capsulele Essentiale forte N se înghit întregi, cu o cantitate suficientă de apă (aproximativ 1 pahar). Dozarea – câte 2 capsule de 3 ori pe zi în timpul meselor. Tratamentul se efectuează pe parcursul a cel puțin 3 luni. ■ Soluția Essentiale N se folosește pentru administrare intravenoasă, care este efectuată de specialist. De obicei, se utilizează câte 1-2 fiole (5-10 ml) pe zi, în cazuri severe – câte 2-4 fiole (10-20 ml).

Substanța activă – *Acid glicirizinic + Fosfolipide*		
Fosfogliv, Fosfogliv forte, (Pharmstandard-UfaVITA, Rusia)	Pulbere liof. p/prep. soluției *i/v* (flac.); 2,5 mg (glicirizinat de sodiu 200 mg; fosfolipide 500 mg); forte – caps. (glicirizinat de sodiu 65 mg, fosfolipide 300 mg).	Preparat care posedă activitate antivirală, - acidul glicirizinic suprimă divizarea și răspândirea virusurilor în celulele ficatului. Este un preparat de opțiune în hepatitele virale. **Indicații**: maladii hepatice cu activitate moderată sau joasă: afecțiuni toxice ale ficatului; hepatită cronică de diversă etiologie în componența terapiei simptomatice complexe. Maladiile hepatice deseori provoacă afecțiuni cutanate (neurodermită, eczeme). Acidul glicirizinic limitează răspândirea și progresarea acestora. Efectele adverse sunt destul de rar întâlnite. În caz de hipersensibilitate individuală, este posibilă apariția erupțiilor cutanate. **Contraindicații:** sarcină, alăptare. **Doze și mod de administrare**: *i/v* 2,5 g; *p/o* câte 2 capsule (comprimate) de 3 ori/zi. ■ Fosfogliv se administrează în timpul meselor câte 1-2 capsule de 3-4 ori pe zi pe parcursul a 30 de zile. Doza maximă la o priză – 4 capsule, doza nictemerală – 12 capsule.

		■ Fosfogliv forte se administrează în timpul meselor, cu o cantitate mică de lichid. - adulți – câte 1-2 capsule de 3 ori pe zi; - copii cu vârsta peste 12 ani – câte 1 capsulă de 3 ori pe zi.
Substanța activă – ***Ademetionină***		
Heptor, (Veropharm OJSC, Rusia) **Heptral,** (Abbott S.R.L., Italia)	Compr. filmate, 400 mg; pulbere liof. p/prep. sol. *i/v* și *i/m*, 400 mg (flac.).	Hepatoprotector; exercită o acțiune antioxidantă, donator de grupuri metilice, asigură mecanismul de oxido-reducere al detoxifierii celulare. Ademetionina este un aminoacid prezent în toate țesuturile organismului. Aceasta sporește producția de fosfolipide, din peretele celular al celulelor afectate ale ficatului, restabilind funcțiile hepatice. Aceste preparate posedă un efect antidepresiv suplimentar, care apare în săptămâna a doua de tratament. **Indicații:** maladii hepatice de etiologie virală, inclusiv toxice (alcoolice, medicamentoase, cu colestază intrahepatică); forme ușoare de hepatită alcoolică, de ciroză hepatică compensată. Acțiunea preparatelor asupra ficatului mai continuă încă timp de 3 luni după încetarea tratamentului. **Efecte adverse:** în timpul administrării pot să apară grețuri,

		dureri abdominale și diaree. Preparatele posedă o acțiune tonizantă, de aceea nu se recomandă să fie luate înainte de somn. La unele persoane ademetionina provoacă vertij. De aceea, nu se recomandă conducerea automobilului până nu va exista siguranța că terapia nu influențează concentrarea atenției. **Contraindicații:** sarcină, alăptare. **Atenționări:** Vârsta copilăriei, nu se recomandă administrarea înainte de somn, la bolnavii cu ciroză hepatică și hiperazotemie asociată este necesar controlul sistematic al C_{pl} de azot. ■ Pentru un efect terapeutic mai bun, comprimatele trebuie administrate în prima jumătate a zilei, între mese. Doza nictemerală recomandată în terapia de menținere – 800-1600 mg (2-4 comprimate) pe parcursul a 2-4 săptămâni. În cazuri severe, durata tratamentului va fi stabilită de medic. ■ Soluția intramusculară și intravenoasă se utilizează câte 400-800 mg (1-2 flacoane). Cura de tratament este determinată de medic (până la 15 zile).

Substanţa activă – *Ornitină*		
Hepa–Merz, (Ursapharm Arzneimittel GmbH, Germania)	50 plicuri x 5 g granule pentru sol. Orală.	Preparatul se foloseşte preponderent în tratamentul afecţiunilor hepatice severe, legate de creşterea nivelului de amoniac în organism, inclusiv în encefalopatia hepatică. Ameliorează metabolismul proteic. Poate fi prescris în calitate de supliment alimentar la pacienţii cu insuficienţă proteică. **Efecte adverse:** de obicei, este bine tolerat. În cazuri izolate sunt posibile greţuri şi reacţii alergice. **Contraindicaţii:** insuficienţă renală pronunţată, alăptare. La femeile însărcinate va fi folosit cu prudenţă şi numai după indicaţii stricte. **Doze şi mod de administrare**: se administrează de 2-3 ori pe zi după mese câte 1 plic de granule, dizolvate în prealabil în 200 ml de lichid. În cazuri severe se foloseşte sub formă de soluţie intravenoasă, dozarea este stabilită de medic.
Substanţa activă – *Metadoxină*		
Metadoxil, (Laboratori Baldacci S.p.A.; Doppel Farmaceutici S.r.L., Italia)	Compr., 500 mg; soluţie *i/v* şi *i/m*, 300 mg/5 ml (fiole).	Preparat detoxifiant, activează enzimele hepatice care accelerează procesele de oxidare şi de eliminare a etanolului şi acetilaldehidei şi reduce influenţa toxică asupra ţesutului hepatic.

		La bolnavii de alcoolism, preparatul ameliorează manifestările psihice ale sindromului de mahmureală, îmbunătăţeşte funcţiile de gândire şi memorie, exercită o acţiune antidepresivă şi anti-anxietate. După efectuarea curei de terapie, pacienţii constată scăderea atracţiei pentru alcool. **Indicaţii**: afecţiuni toxice ale ficatului provocate de consumul de alcool, pentru scăderea atracţiei faţă de alcool, intoxicaţia alcoolică acută şi alte stări legate de consumul de alcool, profilaxia cirozei de etiologie hepatică. **Efecte adverse:** în cazuri izolate, la administrarea preparatului este posibilă dezvoltarea reacţiilor alergice. **Contraindicaţii:** sarcină, alăptare. Preparatul sub formă de soluţie nu poate fi folosit în astmul bronşic, deoarece conţine o substanţă care provoacă spasmul bronhiilor. **Atenţionări:** administrare limitată în perioada de sarcină şi alăptare. **Doze şi mod de administrare:** *p/o*: 500 mg de 2-3 ori/zi cu 15-30 de minute înainte de mese; *i/m* câte 300 mg/zi; *i/v* prin perfuzie 300-900 mg/zi o dată/zi. Regimul

		se stabilește în mod individual. Cura: *p/o*≥ 90 de zile; *i/v* sau *i/m* - 3-7 zile.
Substanța activă – *Acid thioctic*		
Thiogamma, (Artesan Pharma, Germania) **Thioctacid BV,** (Viatris GmbH & Co. KG / AED. Pharma GmbH & Co. KG, Germania) **Thioctacid 600 T,** (Viatris GmbH & Co. KG / AED. Pharma GmbH & Co. KG, Germania)	Comprimate filmate 0,6 g, fiole 30 mg/ml. Comprimate filmate 600 mg. Sol. inj. 25 mg/ml.	Preparatele contribuie la eliminarea toxinelor din organism în diverse afecțiuni hepatice. Reduc nivelul de colesterol și de glucoză. Ameliorează conducerea impulsurilor nervoase în afectarea fibrelor nervoase la pacienții cu diabet zaharat și la cei bolnavi de alcoolism. Thioctacid BV (BV se descifrează ca „eliberare rapidă") are o formă specială, care contribuie la distribuția uniformă a substanței active în sânge, ceea ce permite evitarea supradozării preparatului. **Efecte adverse:** preparatele pot provoca scăderea nivelului de glucoză, mai ales, la pacienții care suferă de diabet zaharat. În acest caz pot să apară vertij, cefalee, transpirație abundentă. Astfel, la începutul tratamentului trebuie controlat nivelul de glucoză în sânge. **Contraindicații:** vârsta copilăriei, sarcină, alăptare. **Doze și mod de administrare:** ■ Thiogamma și Thioctacid BV se administrează câte 600 mg (1 comprimat) 1 dată în zi pe ne-

Berlithion 300, (Berlin-Chemie AG, Germania) **Berlithion 600,** (Berlin-Chemie AG, Germania)	Comprimate filmate 300 mg, fiole 25 mg/ml. Capsule 600 mg, conc./sol. perf. 600 mg/24 ml.	mâncate, cu 30 de minute înainte de dejun, fără mestecare, cu o cantitate mică de lichid. Durata curei de tratament constituie 1-2 luni. Este posibilă repetarea curelor de tratament de 2-3 ori pe an. ■ Berlithion 300 se administrează câte 2 comprimate 1 dată în zi. Durata curei de tratament şi efectuarea repetată a acesteia sunt stabilite de medic. ■ Thiogamma, Berlithion 600 şi Thioctacid BV se administrează intravenos câte 600 mg (1 fiolă) 1 dată în zi pe parcursul a 2-4 săptămâni. ■ „Berlithion 300" – intravenos câte 300-600 mg (1-2 fiole) pe parcursul a 2-4 săptămâni. Ulterior, tratamentul poate fi continuat cu comprimate.
Substanţa activă – *Lactuloză*		
Duphalac, (SolvayBiologicals B.V.; Abott-Biologicals B.V., Olanda)	Sirop 667,5 mg/ml: plic, 15 ml; flac., 200, 500 şi 100 ml.	Majoritatea persoanelor cunosc aceste preparate ca pe nişte laxative. Dar una dintre indicaţiile pentru administrarea acestora este encefalopatia hepatică. Aceasta are legătură cu faptul că lactuloza, ajungând în organism, suprimă în intestin creşterea bacteriilor care produc amoniac – o substanţă toxică pentru celulele ficatului şi ale creierului. În acelaşi timp, se in-

Normase, (L. Molteni&C. dei Fratelli Alitti Societa di Esercizio, Italia)	Sirop 667 mg/ml (flac.), 200 ml.	tensifică creşterea bacteriilor care contribuie la trecerea amoniacului din sânge în intestin. La dezvoltarea efectului laxativ al preparatului, are loc eliminarea amoniacului din organism. Efectul laxativ se dezvoltă peste 1-2 zile. **Efectele adverse** se dezvoltă rar. În primele zile de administrare este posibilă apariţia meteorismului, dar acest simptom se ameliorează rapid şi, de regulă, nu impune suspendarea preparatului. La administrarea unor doze mari de preparat un timp îndelungat, pot să apară dureri abdominale intense, o diaree pronunţată şi deshidratarea. În această situaţie, administrarea trebuie întreruptă. **Contraindicaţii:** ocluzie intestinală, hemoragii intestinale, suspiciune de apendicită. **Doze şi mod de administrare:** în tratamentul encefalopatiei hepatice se prescriu doze mari de preparat. Doza nictemerală iniţială – câte 30-50 ml de sirop de 3-4 ori pe zi. În lipsa efectului laxativ, doza poate fi crescută la 90-190 ml. Medicul va selecta în mod individual doza nictemerală de menţinere, astfel încât „scaunul moale" să fie nu mai des decât de 2-3 ori pe zi.

Substanța activă – *Acid ursodeoxicolic*		
Urdoxa, (Pharmproject, Rusia) **Ursoliv** (ABBA-RUS JSC, Rusia) **Ursodez** (North Star, Rusia)	Caps., 0,25 și 0,5 g.	Hepatoprotector; exercită o acțiune citoprotectoare, imunomodulatoare, antiapoptotică, litolitică și coleretică. **Indicații:** ciroză biliară primară, colangită sclero-zantă primară, afecțiuni toxice ale ficatului, calculi colesterolici (radio-negativi) în vezica biliară cu dimensiuni ≤ 15- 20 mm cu funcția păstrată a vezicii biliare și permeabilitatea căilor biliare.
Ursofalk, (Lozan Pharma GmbH, Germania; Vifor AG, Elveția)	Caps., 250 mg; susp. orală, 250 mg/5 ml (flac.).	Acidul ursodeoxicolic este unul dintre cele mai puternice hepatoprotectoare, a cărui eficiență a fost dovedită în studii clinice ample. Acesta se încorporează în celulele hepatice, protejându-le împotriva toxinelor. Posedă proprietăți suplimentare importante: stimulează excreția bilei, reduce nivelul de colesterol, de glucoză, crește imunitatea.
Cholu-dexan, (SIGMA Pharmaceutical Industries, Egipt)	Caps., 300 mg.	Preparatele cu această substanță activă sunt eficiente în orice afecțiuni ale ficatului, inclusiv în hepatitele virale. Nu au restricții de vârstă și pot fi folosite în afecțiuni hepatice la nou-născuți (sub formă de suspensie). Dintre toate hepatoprotectoarele, doar aceste medicamente le sunt prescri-

		se pacienților pentru dizolvarea calculilor biliari. În unele cazuri, după un tratament îndelungat, se reușește evitarea intervenției chirurgicale la vezica biliară. Există însă condiții stricte pentru o astfel de prescriere: calculii trebuie să fie colesterolici, iar diametrul lor să nu depășească 20 mm (calculii mai mari pot să blocheze căile biliare), vezica biliară trebuie să fie umplută cu calculi în proporție de cel mult 1/2. Durata terapiei constituie 12 luni și mai mult. După dizolvarea completă a calculilor, se recomandă continuarea administrării preparatului încă timp de 3 luni, pentru a dizolva resturile de calculi ale căror dimensiuni sunt prea mici pentru ca acestea să fie depistate. **Efecte adverse:** de obicei, preparatele sunt bine tolerate, dar uneori este posibilă dezvoltarea diareii sau a constipației. În acest caz, medicul poate să micșoreze doza. În caz de diaree pronunțată, continuarea administrării preparatului este imposibilă. De asemenea, este posibilă o creștere tranzitorie a activității enzimelor hepatice, grețuri, vomă, reacții alergice și alte efecte adverse.

		Contraindicații: calculi biliari cu un conținut sporit de calciu, vezică biliară nefuncțională, colecistită acută, obstrucția căilor biliare, dereglări pronunțate ale funcției renale, hepatice, pancreatice și alte maladii. **Atenționări:** Este necesar controlul lunar al activității transaminazelor hepatice din sânge (în special, în primele 3 luni). **Doze și mod de administrare:** *p/o* în timpul meselor; în maladiile hepatice doza nictemerală se împarte în 2-3 prize, în litiază biliară – într-o priză, înainte de somn. Administrarea va fi efectuată sub controlul strict al medicului care ajustează doza și stabilește durata tratamentului în funcție de maladie și de gravitatea stării. Doza se calculează în funcție de masa corporală a pacientului. Pentru dizolvarea calculilor colesterolici, doza recomandată constituie 10 mg la 1 kg de masă corporală pe zi. Administrarea – o dată în zi, seara, înainte de somn. Durata tratamentului – 6-12 luni și alte 3 luni, după dizolvarea calculilor. În tratamentul cirozei biliare primare, doza nicteremerală consti-

		tuie 12-16 mg la 1 kg de masă corporală. La începutul tratamentului, preparatul se prescrie de 3 ori pe zi – dimineața, la prânz și seara. În continuare, în calitate de terapie de menținere – 1 dată în zi, seara. Durata tratamentului nu este limitată. În tratamentul hepatitelor cronice, al distrofiei lipidice a ficatului, al afecțiunii alcoolice a ficatului, doza nictemerală constituie 10-15 mg la 1 kg de masă corporală. Administrarea – de 2-3 ori pe zi. Durata tratamentului – 6-12 luni și mai mult. În disckinezia căilor biliare, doza nictemerală constituie 10 mg la 1 kg de masă corporală. Administrarea – de 2 ori pe zi. Durata tratamentului – de la 2 săptămâni până la 2 luni. Copiilor și adulților cu masa corporală sub 47 kg li se recomandă să administreze Ursofalk sub formă de suspensie.

LEZIUNILE MEDICAMENTOASE ALE FICATULUI

Conform datelor Comitetului pentru Siguranța Medicamentelor al Marii Britanii, afecțiunile medicamentoase ale ficatului reprezintă 8% dintre toate complicațiile farmacoterapiei. La aproximativ 2% dintre bolnavii spitalizați cu icter, acesta a fost provocat de medicamente. În SUA, în 25% din cazuri, insuficiența hepatică fulminantă a fost determinată de medicamente.

În anul 1992, lista de preparate capabile să provoace afecțiuni hepatice număra peste 800 de denumiri, iar în prezent cuprinde circa 1000 și se extinde continuu. Același preparat este capabil să provoace o reacție hepatică de mai multe tipuri de efecte hepatice, care se manifestă prin: disfuncția parenchimului, colestază și reacții de hipersensibilitate.

Astfel, administrarea metildopei poate provoca hepatită acută sau cronică, ciroză, colestază și formarea de granuloame hepatice.

Ficatul joacă un rol central în metabolismul multor xenobiotice, inclusiv al medicamentelor. Preparatele hidrosolubile se utilizează în cazuri limitate, acestea se excretă cu urina sub formă nemodificată. Dimpotrivă, medicamentele liposolubile, ajungând în ficat, se transformă în metaboliți hidrosolubili și se excretă cu urina sau cu bila.

Ficatul, cu receptorii săi speciali, proteinele-transportatori și enzimele, este responsabil pentru identificarea, transformarea și excreția medicamentelor lipofile. În timp ce majoritatea medicamentelor se supun biotransformării cu formarea de metaboliți stabili, metaboliții altor medicamente devin metaboliți cu reacție activă, potențial toxici, care provoacă afectarea celulelor hepatice.

Afecțiunile medicamentoase ale ficatului pot imita aproape orice manifestări de maladie acută sau cronică a acestui organ. În continuare, este prezentată clasificarea afecțiunilor medicamentoase ale ficatului.

Clasificarea afecțiunilor medicamentoase cronice ale ficatului (după Belousov Iu.B. ş.a., 2000; Pogromov A.P. ş.a., 2000; Spasov A.A., 1996; Sherlock Sh., Dowly J., 1999)

Formele clinico-anatomice ale afecțiunilor ficatului	**Preparatele care le provoacă**
Citopatii mitocondriale	Valproați, tetracicline, nevirapină, lamivudină.
Dilatarea sinusoidelor şi pelioză	Azatioprină, adanazol, hormoni sexuali.
Boala de ocluzie a venelor	Preparate citostatice (îndeosebi, azatioprină, ciclofosfamidă).
Reacție de hipersensibilitate	Sulfanilamide, antiinflamatoare nesteroidiene, chinidină, alopurinol.
Colangită sclerozantă	Preparate citotoxice (5-fosfouridină).
Stază (sindrom sludge) în vezica biliară	Ceftriaxon.
Hepatită acută	Aminosalicilat (Na^+ sau K^+), amoxicilină (clavulanat, amfotericină B, aciclovir, fenilbutazonă, halotan, preparate hipotensive (atenolol, verapamină, metildopa, enalapril), didanozină, dopamină, izoniazid, indometacină, intraconazol, carbamazepină, ketaconazol, acid acetilsalicilic, acid valproic, metotrexat, nitrofurani, paracetamol, pentamidină, pirazinamid, rifampicină, stibiogliconat de sodiu, tetracicline, fenitoină, flutamid (flucinom), fluconazol, chinină, ciclofosfan, etionamid.

Hepatită activă cronică	Metildopa, clorpromazină, bruneomicină, haloperidol, halotan, dacarbazină, izoniazid, iproniazid, acid acetilsalicilic, minociclină, nitrofurani, oxifenazină, papaverină, platină, propilsuracil, sulfanilamide.
Hepatită necrotică subacută	Metildopa, halotan, izoniazid, sulfat de fier, iproniazid, cocaină, paracetamol, propiltiouracil, salicilaţi, tetraclorură de carbon, flucinom.
Tumori maligne și benigne	Steroizi anabolici, viniclorid, danazol, estrogeni.
Ciroză hepatică	Azatioprină, metildopa, vinilclorid, vitamina A și retionidele sintetice, halotan, izoniazid, maleat de perhexilină, metotrexat, oxifenizatină, uretan, clorambucil, cloroform.
Ciroză biliară simplă	Steroizi anabolici, aminazină, arsen, tolbutamid.
Hepatită granulomatoasă	Alopurinol, metildopa, clorpromazină, hidralazină, fenilbutazonă, halotan, fenitoină, oxifenbutazonă, penicilină, diazepam, sulfanilamide, chinină.
Afectarea vaselor: purpură, sindromul Budd-Chiari, ocluzia venelor	Mai ales, azatioprina, steroizii anabolici, contraceptivele perorale, oxazepam, hormonii sexuali, tioguanină, uretan, ciclofosfamidă, citostatice.
Alte afecţiuni, steatoză, lactacidoză, fosfolipidoză	Aminofenazonă, antagoniști de calciu, metotrexat, estrogeni, inhibitori de revers - transcriptază a HIV.
Acţiune oncogenă	Androgeni, preparate hormonale în terapia de substituţie, contraceptivele perorale.
Distrofia lipidică a ficatului	Amiodaronă, valproat, zidovudină, tetracicline.

Colestază	Azatioprină, azitromicină, aimalină, clorpromazină, steroizi anabolici, benzodiazepine, benoxiprofen, biseptol, preparate hipoglicemiante, interferon, imizină, captopril, carbamazepină, acid nicotinic, claritromicină, meprotan, tiamazol, mercaptopurină, miscleron, nitrofurani, oleandomicină, peniciline, hormoni sexuali, inclusiv contraceptive hormonale, preparate de aur, procarbazină, promazină, ranitidină, rifampicină, pravastatină, simvastatină, fuvastatină, cerivastatină, sulfanilamide, flucinom, clorpromazină, clorpropamid, ciclosporină, cimetidină, eritromicină, etanol.

Un preparat poate provoca diferite afecţiuni hepatice.

Printre factorii de risc ai afecţiunilor medicamentoase ale ficatului, o importanţă maximă au starea premorbidă a ficatului, vârsta înaintată şi senilă, sexul feminin, defectele sistemului enzimatic al ficatului.

Manifestările clinice ale hepatotoxicităţii includ semne de afectare ale TGI, însoţite de greţuri, vomă, dureri abdominale, icter colestatic, prurit, inflamaţie acută, ciroză cu insuficienţă hepatică, encefalopatie şi edem cerebral.

Modificările morfologice variază de la hepatită, colestază, distrofia lipidică a ficatului, hepatita granulomatoasă, inflamaţia periportală până la fibroză cu sectoare de ciroză, leziuni ale vaselor şi tumori.

Cel mai frecvent, afecţiunile ficatului sunt provocate de preparate anabolice, contraceptive perorale, preparate antituberculoase, antifungice, AINS şi antibiotice.

Preparatele cu acţiune toxică asupra ficatului se împart în hepatotoxine adevărate şi hepatotoxine de idiosincrazie. Hepatotoxinele adevărate se împart în două subgrupe: cu acţiune hepatotoxică directă şi mediată.

Din *hepatotoxinele cu acțiune directă* fac parte salicilații, paracetamolul, antimetaboliții (metotrexat, 6-mercaptopurina), tetraciclina, amiodarona etc.

Preparatele *cu acțiune hepatotoxică mediată* afectează ficatul prin interferare cu un alt proces metabolic. În cadrul acestei subgrupe se evidențiază preparatele citotoxice (puromicină, tetraciclină), colestatice (steroizi anabolici, clorpromazină, clorpropamid, propiltiouracil, novobiocină etc.) și cancerigene.

În grupa *hepatotoxinelor de idiosincrazie* se evidențiază două subgrupe. Prima subgrupă include medicamente care provoacă afecțiuni hepatice datorită unor reacții alergice de tip întârziat: fluorotan, tranchilizante, fenotiazine, preparate anticonvulsive (fenitoină), hipoglicemiante (carbutamid, clorpropamidă), antibiotice (oxacilină). Subgrupa a doua include medicamente ce provoacă afecțiuni hepatice datorită metaboliților toxici formați în procesul de transformare a medicamentelor în ficat (acetamifen, izoniazid etc.).

Influența negativă a medicamentelor asupra ficatului se caracterizează prin dereglarea proceselor de oxidare, a microcirculației și a proprietăților reologice ale sângelui, determinând dezvoltarea hipoxiei. În aceste condiții se intensifică procesele de oxidare peroxidă a lipidelor (OPL), crește activitatea fosfolipazei-A2, care conduce la scindarea hidrolitică a fosfolipidelor membranelor organelelor celulare ale hepatocitelor. Ca urmare a acestui fapt, se atestă inhibiția activității funcționale a sistemelor enzimatice mitocondriale și microsomale, și dereglarea activității acestora.

Viteza de oxidare a medicamentelor se limitează la viteza de restabilire funcțională a citocromului P-450, iar disponibilitatea NADP determină activitatea sistemului de dezintoxicare.

Interacționând cu membrana heptocitelor, medicamentele pot să determine lezarea acestora, creșterea permeabilității membranelor și creșterea nivelului de enzime hepatice în plasma sanguină. La lezarea membranelor hepatocitelor se formează o cantitate excesivă de

radicali liberi, peroxizi și hidroperoxizi, care lezează membranele celulare și provoacă distrugerea în continuare a structurii și funcțiilor hepatocitelor. De exemplu, paracetamolul în caz de supradozare este capabil să provoace afecțiuni hepatice grave, determinate de intensificarea OPL, lezarea membranelor microsomale ale ficatului și dezvoltarea necrozelor centrolobulare.

Starea funcțională a ficatului în afecțiunile medicamentoase se modifică nespecific și este însoțită de dezvoltarea unor stări, precum colestaza, citoliza și inflamația.

În patogeneza acțiunii hepatotoxice a medicamentelor se evidențiază:

- reducerea funcției specifice a hepatocitelor;
- dereglarea microhemodinamicii;
- dereglarea secreției de bilă;
- dezvoltarea neoplaziilor.

Dereglarea funcției specifice a hepatocitelor (sintetică, metabolică și secretoare) se manifestă prin dereglarea sintezei proteinelor, bilirubinei, metabolismului glucidic, precum și a funcției detoxifiante.

Afecțiunile toxice ale ficatului sunt provocate de toxine hepatotrope (tetraclorură de carbon, fosfor alb), compuși naturali (toxina de ciupercă albă) și multe medicamente (tetraciclină, metotrexat, mercaptopurină, halotan, paracetamol, steroizi anabolici. De exemplu, acetaminofenul în doze terapeutice este capabil să provoace afecțiuni medicamentoase necrotice severe ale ficatului, în unele cazuri cu efect letal. Antiandrogenii nesteroizi, în particular, flutamidul (flucinom), care a intrat în practica clinică (preponderent în tratamentul cancerului de prostată) la sfârșitul anilor '80 ai secolului trecut, la 1-5% dintre pacienți exercită o acțiune hepatotoxică. În perioada anilor 1989-1994, numai în SUA s-au înregistrat 46 de cazuri de acțiune hepatotoxică a acestui preparat, dintre care 20 cu sfârșit letal.

Durata de administrare a flucinomului până la apariția primelor simptome de afectare a ficatului a variat de la 5 zile la 9 luni, con-

stituând în medie 3 luni. Doza de preparat era standard şi constituia 750 mg / zi. Până în prezent, în literatura mondială au fost descrise circa 90 cazuri de hepatită acută, determinată de administrarea flucinomului.

Există raportări izolate despre afecţiunile fatale ale ficatului prin amfetamine şi „Extazy", prin preparatul hipoglicemiant roziglitazona, AINS – nimesulid.

R. Fijnheer ş.a. (1995) au descris două cazuri de dezvoltare a afecţiunii toxice acute a ficatului în tratamentul complex cu preparate utilizate în practica psihiatrică – timozid, clomipramină, euclopentixolol, prometazină şi droperidol. Manifestările clinice, care includ necroza hepatică acută, hipertermie de până la 42,3°C, sindromul de coagulare intravasculară diseminată a sângelui, anemie, trombocitopenie, insuficienţă hepatică acută, s-au soldat cu decesul pacienţilor.

Consumul larg de alcool în rândul populaţiei şi dependenţa alcoolică determină creşterea numărului de persoane cu boala alcoolică a ficatului. Consumul unic sau multiplu de alcool etilic poate potenţa efectele principale ori cele adverse ale medicamentelor, ba chiar poate pune în pericol viaţa pacientului. Există o legătură directă între dependenţa de alcool şi afectarea ficatului. Boala alcoolică a ficatului poate să se manifeste prin trei forme principale – steatoză, hepatită şi ciroză. În afară de acestea, se evidenţiază fibroza perivenulară, care, evitând stadiul de hepatită, poate contribui la apariţia cirozei hepatice.

La femei, afectarea alcoolică a ficatului se dezvoltă la consumul unor doze mai mici de alcool, într-o perioadă mai scurtă, şi are o evoluţie mai severă decât la bărbaţi.

Trebuie menţionată intensificarea considerabilă a hepatotoxicităţii medicamentelor administrate pe fundalul consumului sistematic îndelungat de alcool, care este însoţită de dezvoltarea rapidă a afecţiunilor hepatice sub formă de infiltraţie lipidică, hepatită cronică şi ciroză hepatică. Se ştie că etanolul intensifică acţiunea hipnoticelor,

a anticoagulantelor, crește toxicitatea paracetamolului și altor preparate. Această acțiune se manifestă și în lipsa afectării alcoolice a ficatului.

Hepatita medicamentoasă acută depinde nu numai de doza de medicament, probabilitatea de dezvoltare a acesteia crește considerabil la utilizarea repetată a preparatelor. Afecțiunea hepatică amintește de tabloul hepatitei virale acute. Manifestările clinice încep peste aproximativ o săptămână după începutul tratamentului medicamentos cu simptome nespecifice de afectare a TGI, apoi apare icterul, masele fecale se decolorează și în urină apare urobilina. Ficatul se mărește și devine sensibil la palpare. Crește activitatea aminotransferazelor, crește nivelul de bilirubină și gammaglobulină în serul sanguin. Icterul durează 2-3 săptămâni, după care se micșorează odată cu ameliorarea treptată a indicatorilor biochimici.

În cazul unei evoluții mai severe a afecțiunii hepatice, ficatul se micșorează, apar semne de insuficiență a acestuia și în 70% din cazuri survine decesul. Modificările morfologice ale ficatului pot să nu difere de cele specifice hepatitei virale. În cazuri ușoare se atestă necroză insulară, iar la progresarea procesului se dezvoltă o necroză masivă difuză. Reacția inflamatoare se manifestă în măsură diferită. Deseori se determină necroză sub formă de punte.

Se consideră că astfel de afecțiuni medicamentoase apar, fie în urma acțiunii hepatotoxice directe a metaboliților medicamentelor, fie în cazul în care aceștia acționează în rol de haptene, legându-se cu proteinele ficatului și provocând lezarea imună a acestuia.

Hepatita medicamentoasă acută, precum și combinarea acesteia cu colestaza și cu reacții alergice, poate fi determinată de utilizarea pirazinamidului, metildopei, debrizokinului, metoprololului, atenololului, labetalolului, acebutolului, hidralazinei, enalaprilului, halotanului, ketoconazolului (nizoralului), intraconazolului, flutamidului (flucinei), tacrinei, azatioprinei, ciclofosfamidului, busulfanului.

Există raportări despre hepatotoxicitatea înaltă a citostatice-

lor etopozid și ciproteron, a căror utilizare conduce la dezvoltarea hepatitei medicamentoase acute, precum și a medicamentului antiandrogen – flutamid, care provoacă atât hepatită acută, cât și icter colestatic. E.M. Pederson și couat. (1993) au descris un caz rar de afecțiune medicamentoasă acută analogică a ficatului în tratamentul cu roxitromicină.

Hepatita medicamentoasă cronică reprezintă o maladie inflamatoare a ficatului, care durează 6 luni și mai mult, fiind determinată de acțiunea toxică a medicamentelor. Aceasta se întâlnește în 9% din cazurile de afecțiuni medicamentoase. După manifestările clinico-biochimice și serologice, amintește de hepatita autoimună cronică.

Hepatita cronică se poate dezvolta la utilizarea metildopei, derivaților hidrazidei acidului izonicotinic (izoniazidă etc.), acidului acetilsalicilic, antibioticelor, sulfanilamidelor, contraceptivelor perorale, la administrarea îndelungată a barbituricelor, carbamazepinei, fenilbutazonei, alopurinolului, fenitoinei, hidralazinei, diazepamului, la administrarea îndelungată a metotrexatului, azatioprinei, tetraciclinei, unor preparate antivirale, de exemplu, trifluridina, antibioticele (minociclina), medicamentele antihipertensive (metildopa), preparatele chineze de origine vegetală deseori provoacă hepatită cronică.

Afecțiunea ficatului, legată de acțiunea metaboliților medicamentelor și dezvoltarea fibrozei, este tipică pentru majoritatea acestora, dar în unele cazuri ea devine simptomul dominant al hepatotoxicității medicamentelor. De regulă, histologic fibroza se depistează în zona centrală și numai la utilizarea metotrexatului – în cea periportală. Gradul de manifestare a fibrozei este determinat de doza de preparat, durata administrării acestuia și poate conduce la ciroză hepatică. Cel mai frecvent, această afecțiune hepatică se întâlnește la utilizarea metotrexatului, a azatioprinei și ciclofosfamidului. Medicamentele citotoxice, întrebuințate îndelungat și în doze mari, provoacă hepatită cronică, fibroză, hipertensiune portală și ciroză hepatică.

Există raportări izolate despre o eventuală dezvoltare a fibrozei hepatice la administrarea îndelungată a vitaminei A, a derivatelor şi a metaboliţilor acesteia.

S-a constatat că, pe parcursul primei luni de tratament, sulfanilamidele (sulfalazină, co-trimoxazol, sulfadoxină), AINS (salicilaţi, salindac, diclofenac, piroxicam), preparatele antitiroidiene (propiltiouracil, carbimazol, tiamazol), chinidină, anticoagulante (diltiazem), anticonvulsivele (fenitoină, dantrolen, carbamazepină) pot provoca reacţii alergice de diferite tipuri, cu dezvoltarea anemiei, eozinofiliei, erupţii cutanate, artrite şi afecţiuni hepatice sub formă de hepatită acută cu leziuni ale parenchimului şi canalelor. Tabloul morfologic al afecţiunilor medicamentoase reprezintă necroze focale, infiltraţia zonelor portale, granuloame.

Cel mai frecvent, afectarea granulomatoasă a ficatului se depistează morfologic pe fundalul terapiei cu AINS (fenilbutazonă), chinidină, inhibitori de xantioxidază (alopurinol), preparate anticonvulsive (carbamazină), sulfanilamide (septrină, bactrim).

Leziunea medicamentoasă posibilă a ficatului sub formă de colestază parenchimatoasă a canaliculelor este determinată de dereglările imunitare cu dezvoltarea reacţiilor hiperergice şi se caracterizează preponderent prin colestază asociată cu hepatita medicamentoasă. Perioada prodromală este însoţită frecvent de reacţii alergice. Pruritul poate să preceadă icterul. Colestaza, de obicei, este moderată, dar poate fi severă şi să dureze mai multe luni.

Preparatele antibacteriene pot să exercite o acţiune hepatotoxică pronunţată. S.V.Iacolev (1996), după gradul de manifestare a acestui efect advers la substanţele chimioterapeutice, în ordinea micşorării, le aranjează după cum urmează:

- preparatele antituberculoase;
- oxacilina, metilcilina;
- aztreonamul;
- tetraciclina;

- lincozamidele;
- sulfanilamidele, co-trimoxazolul.

La utilizarea îndelungată (timp de peste o săptămână) a acestor preparate, este necesar controlul regulat (1 dată în săptămână) al funcției hepatice (aspartataminotransferaza, alaninaminotransferaza, bilirubina, fosfataza alcalină, γ-glutamiltranspeptidaza). Cel mai des, această afecțiune hepatică este provocată de neuroleptice (clorpromazină), derivații nitrofuranului (nitrofurantoină, nifurtoinol), citostatice antitumorale (natulan).

Reacții hepatice adverse s-au atestat la 2-3% dintre bolnavii tratați cu fluorchinolone, manifestându-se prin creșterea nivelului transaminazelor și a fosfatazei alcaline în sânge.

După 1998, s-au înregistrat 140 de cazuri de reacții hepatotoxice severe în tratamentul cu trovafloxacină (fluorchinolonă de ultima generație), dintre care 2 s-au soldat cu deces. S-au efectuat 6 transplanturi de ficat.

Penicilinele rezistente la penicilinază (oxacilină, cloxacilină, flucloxacilină) uneori pot provoca icter colestatic și hepatită, datorită prezenței grupului izoxalilic, care intră în compoziția lor și posedă hepatotoxicitate.

Hepatita colestatică acută se întâlnește la utilizarea eritromicinei, roxitromicinei, lovastatinei, ticlopidinei. În aceste cazuri, predomină hiperactivitatea transaminazelor, și nu a fosfatazei alcaline, iar histologic colestaza evoluează fără insuficiență hepatocelulară.

În tratamentul hepatitelor virale cronice cu interferoni, în 12-15% din cazuri se determină colestază intrahepatică, în 10-45%g– criză citolitică cu creșterea nivelului de transaminaze serice de 5-20 de ori.

Au fost descrise cazuri de colestază canaliculară la administrarea clorpromazinei și oleandomicinei.

Există numeroase raportări despre dezvoltarea colestazei la utilizarea haloperidolului, cimetidinei, ranitidinei, preparatelor de aur, hidralizinei, captoprilului și altor preparate.

Contraceptivele perorale, care conțin estrogeni și progestative, pot provoca colestază. Acțiunea toxică principală este determinată de estrogeni, iar progestativele potențează efectul lezant. Manifestările clinice includ icterul moderat, care este un simptom neconstant și dispare rapid la suspendarea medicamentului. Este caracteristică creșterea nivelului transaminazelor și apariția pruritului pe fundalul bilirubinemiei. Modificările histologice determină colestaza în zona centrală fără afectarea hepatocitelor.

Cel mai frecvent, astfel de afecțiuni hepatice se atestă la administrarea testosteronului. Colestaza canaliculelor se întâlnește, de asemenea, la administrarea stanozolului, metiltestosteronului, noradrostenolului, progestinei, danolului, ciclosporinei, acenocumarolului, ticlopidinei.

Doze mici de tetraciclină și doxiciclină, precum și întrebuințarea augmentinei, pot provoca reacții sub formă de colestază acută, leziuni hepatocelulare și combinația acestor afecțiuni. În mecanismul de dezvoltare a colestazei provocate de augmentină, acțiunea hepatotoxică este exercitată de acidul clavulanic.

Dezvoltarea bolii de ocluzie venoasă a fost descrisă după administrarea busulfanului, etopozidului, ciclofosfamidului, azatioprinei. Manifestările clinice ale acestei afecțiuni medicamentoase includ icterul, hepatomegalia și dezvoltarea ascitei.

Ch. Carry și coaut. (2000) au descris posibilitatea de apariție a sindromului Budd-Chiari (obstrucția venelor hepatice) pe fundalul utilizării contraceptivelor perorale.

Potrivit datelor lui A.S.Fauci și coaut. (1998), afecțiunile medicamentoase care se depistează la biopsie și la microscopia electronică, sub formă de lezare a mitocondriilor și distrofie lipidică a ficatului, se atestă la utilizarea antibioticelor (tetraciclinei), amiodaronei, preparatelor antivirale (zidovudină, nevirapină), anticonvulsivante (valproat de sodiu) și antitumorale (asparaginază, metotrexat).

S-a constatat legătura dintre administrarea îndelungată a amiodaronei, a dozelor mari de estrogeni sintetici, nifedipină și diltiazem, a inhibitorilor de revers-transcriptază HIV (didanozină, stavudină, zidovudină), apariția steatohepatitei, al cărui tablou morfologic este similar cu cel al hepatitei alcoolice cu fibroză și semne de fosfolipidoză a lizozomilor. Este necesar a menționa variabilitatea manifestărilor clinice – de la creșterea asimptomatică a nivelului transaminazelor, mai rar – icter, până la hepatita fulminantă și ciroza hepatică cu efect letal. De exemplu, a fost descrisă dezvoltarea hepatitei toxice în tratamentul cu amiodaronă soldat cu deces.

Există puține raportări despre dezvoltarea adenomului și cancerului hepatic la administrarea multianuală a contraceptivelor perorale. Folosirea hormonilor androgeni și a steroizilor anabolici rar poate provoaca dezvoltarea angiosarcomului.

O creștere nesemnificativă a nivelului de transaminaze hepatice se poate observa în timpul tratamentului cu orice preparate hipolipemiante: acid nicotinic, hemfibrozil, clorfibrat, statine. În tratamentul cu statine, frecvența creșterii constante și semnificative a nivelului de transaminaze se observă la 0,5-2% dintre bolnavi.

O creștere tranzitorie a nivelului de transaminaze este posibilă în tratamentul cu H_2-histaminoblocante, dar hepatita acută, legată de administrarea cimetidinei, ranitidinei, se întâlnește rar (un caz la 100 000 de pacienți).

Din cauza hepatotoxicității înalte, au fost întrerupte testările clinice ale oximetidinei și ebrotidinei. Mecanismul de acțiune hepatotoxică a H_2-histaminoblocantelor este idiosincrazia, acțiunea toxică a metaboliților și acțiunea hepatotoxică directă a ranitidinei (mecanismul furanic). De aceea, este necesar să ținem cont de pericolul potențial de acțiune hepatotoxică a H_2-blocantelor. Creșterea asimptomatică tranzitorie a nivelului de transaminaze se întâlnește în tratamentul cu preparate chimice antiretrovirale (inhibitori de revers-transcriptază HIV, inhibitori de protează HIV).

Între factorii de risc al dezvoltării complicațiilor farmacoterapiei, care se manifestă prin afectarea ficatului, o mare importanță se acordă maladiei inițiale a ficatului, vârstei înaintate și senile, sexului feminin și defectelor sistemelor enzimatice ale ficatului. Afecțiunile medicamentoase ale ficatului trebuie diagnosticate la termene timpurii. Dacă după creșterea activității transaminazelor sau după apariția simptomelor clinice ale afecțiunii hepatice terapia medicamentoasă continuă, gravitatea afectării hepatocitelor crește semnificativ.

Afecțiunea hepatică se manifestă, de obicei, peste 5-90 de zile după începutul administrării preparatului. În cazurile în care activitatea transaminazelor se reduce cu 50% pe parcursul a 8 zile după întreruperea administrării medicamentului, este vorba despre efectul pozitiv al suspendării preparatului. Afecțiunea hepatică repetată la administrarea ocazională a aceluiași medicament este o dovadă concludentă asupra acțiunii hepatotoxice a preparatului. Totodată, trebuie excluse afecțiunile hepatice de altă etiologie – hepatita (A,B,C), boala autoimună a ficatului, obstrucția căilor biliare.

În cazuri complicate, pentru precizarea diagnosticului se efectuează biopsia ficatului.

Tratamentul bolnavilor cu afecțiuni medicamentoase ale ficatului se efectuează după principiile de tratament al hepatitei virale, ținând cont de simptomele clinice predominante și de acțiunea lezantă a medicamentelor. În primul rând, trebuie suspendat medicamentul hepatotoxic, respectat regimul terapeutic, dieta, excluse medicamentele pe care ficatul le neutralizează lent (tranchilizante, sedative, analgezice, laxative etc.).

În caz de anorexie și vomă, se aplică administrarea parenterală a preparatelor, totodată, este necesar un control strict al echilibrului de potasiu și sodiu în serul sanguin. În cazuri severe, potrivit indicațiilor, se utilizează GCS.

În tratamentul complex al hepatitei cronice provocate de medicamente este rațională folosirea terapiei metabolice și coenzimatice, care are un impact pozitiv asupra sporirii rezistenței la acțiunea hepatotoxică, exercită un efect detoxifiant, dar și restabilește funcțiile ficatului.

Se prescriu complexe de polivitamine (undevit, decamevit, oligovit etc.), vitamina E, piridoxalfosfat, cocarboxilază, acid lipoic, fosfaden, riboxină, esențiale. Oportunitatea prescrierii de essențiale și a hepatoptotectoarelor de origine vegetală (legalon, silibor, catergen) este apreciată în mod neunivoc. Există informații că acestea nu sunt destul de eficiente, iar într-un proces inflamator activ în ficat pot agrava starea funcțională și intensifica colestaza. Tratamentul balneo-sanatorial este recomandat conform indicațiilor.

Efectul pozitiv în terapia afecțiunilor medicamentoase se obține mai rapid decât în hepatita virală. Deseori, suspendarea preparatelor care provoacă afecțiuni medicamentoase conduce la micșorarea inflamației și la dezvoltarea inversă a sindromului colestatic. Consecințele grave ale hepatitei medicamentoase sub formă de ciroză hepatică postnecrotică se întâlnesc rar, iar alte afecțiuni medicamentoase deseori se soldează cu restabilirea funcției ficatului.

În cazurile în care afecțiunile medicamentoase apar pe fundalul intoxicației alcoolice cronice, terapia este suplimentată cu metadoxil, care asigură descompunerea accelerată a etanolului și restabilirea structurii și funcției hepatice.

Profilaxia afecțiunilor medicamentoase include stoparea consumului de alcool, substanțelor cu acțiune hepatotoxică și prescrierea unor preparate care nu provoacă afecțiuni medicamentoase ale ficatului. Cele din urmă vizează într-o măsură mai mare persoanele cu dereglări hepatice.

La administrarea unor medicamente, care se metabolizează într-o măsură considerabilă în ficat, se impune ajustarea dozelor acestora la prescrierea la bolnavi cu patologia ficatului.

Principiile de dozare a substanțelor medicamentoase în maladiile ficatului

1. Este necesară micșorarea dozei

Alprozalam (cu 50%)
Amilobarbital
Acid valproic
Vancomicină (cu 50%)
Verapamil (la administrarea i/v cu 50%, la administrarea orală – cu 20%)
Hexobarbital
Diazepam (cu 50%)
Clonazepam*
Labetalol
Lidocaină**
Mezlocilină (50%)
Mexitil
Metildigoxină*
Metoprolol
Midazolam (cu 50%)
Naproxen
Nafcilină
Nicardipină
Nimodipină
Nitrazepam
Nitrendipină
Nifedipină (cu 50%)
Pentazocină
Petidină
Rifampicină##
Teofilină##
Testosteron
Fenitoină**
Fenobarbital
Chinidină (cu 70%)
Cloramfenicol*
Clordiazepoxid*
Clorpromazină*
Ciclofosfan

2. Este necesară micșorarea dozei în afecțiunea hepatică severă

Amitriptilină##
Co-trimoxazol
Ibuprofen
Digitoxină
Izoniazid
Metronidazol
Pefloxacină##
Propanolol
Spironolactonă
Triamteren
Cefoperazonă
Cefotaxim
Ciclosporină**
Cimetidină##

3. Este necesară administrarea în doze mici

Aztreonam	Norfloxacină
Amicacină	Oxazepam
Ampicilină	Paracetamol
Atenolol	PASK
Acid acetilsalicilic	Prednisolonă##
Bumetanid	Primidonă
Gentamicină	Ranitidină
Heparină**	Tiopental
Digoxină	Tocainid
Izosorbid dinitrat	Fenilbutazonă*
Carbenicilină	Fentanil
Clindamicină	Furosemid##
Lorazepam	Ceftazidim
Metadonă*	Ceftriaxon
Acid mefenamic	Cefuroxim
Morfină#	Eritromicină

* Nu vor fi administrate în insuficiență hepatică severă.
** Nu se impune monitorizare în afecțiunea hepatică severă.
*** În hepatită acută și ciroza decompensată.
Ca urmare a circulației enterohepatice, poate provoca o depresie pronunțată.
Risc înalt de dezvoltare a efectelor adverse severe.

În încheiere, este necesar de a menționa faptul că ficatul deseori este organul-țintă al efectelor adverse ale multor medicamente. Acțiunea hepatotoxică crește la administrarea concomitentă a mai multor preparate care exercită o acțiune nedorită asupra hepatocitelor, precum și la bolnavii cu patologia ficatului. Luarea în calcul a acestor factori permite prevenirea sau reducerea riscului de dezvoltare a afecțiunilor medicamentoase ale ficatului.

11. AFECŢIUNILE PANCREASULUI

1. Pancreatita acută

Scopul principal al terapiei este prevenirea complicaţiilor sistemice şi a necrozei pancreasului, precum şi prevenirea infectării la dezvoltarea necrozei. Terapia complicaţiilor sistemice (insuficienţa respiratorie şi renală, şocul) se reduce la eliminarea mediatorilor inflamaţiei şi a enzimelor pancreatice activate. Pentru a suprima secreţia pancreatică, se folosesc m-colinoblocante, IPP, octreotid, calcitonină, fluoruracil. Terapia infuzională activă permite prevenirea apariţiei necrozei pancreatice.

În *evoluţia uşoară* se efectuează terapia de menţinere care urmăreşte compensarea pierderilor de plasmă circulantă. Pentru a ameliora durerea, se utilizează tramadol şi alte analgezice.

În *pancreatita severă* pentru menţinerea unui volum normal de plasmă circulantă, în primele câteva zile, este necesară perfuzarea a 5-6 (până la 10) litri de lichid. La scăderea C_{pl} a albuminelor < 20 g/l, este necesară perfuzia de soluţii coloidale. Dacă se menţine o tensiune arterială joasă, este indicată administrarea dopaminei. Dereglarea funcţiei renale, legată de hipovolemie, se elimină cu ajutorul terapiei infuzionale intensive. Dacă se dezvoltă necroza tubulară acută, este indicată efectuarea dializei peritoneale sau a hemodializei.

Pentru suprimarea durerii se administrează *i/v* la fiecare 2-3 ore. Riscul de complicaţii sistemice se micşorează la efectuarea lavajului peritoneal în primele 2-3 zile după debutul maladiei.

În tratamentul necrozei infectate, alături de asanarea chirurgicală a focarului, se efectuează terapia antibacteriană (carbapeneme, cefalosporine de generaţia a II-a – a III-a pentru administrare *parenterală*, fluorchinolone în combinaţie cu metronidazol, piperacilină/tazobactam. Durata tratamentului ≥14 zile. În infecţia micotică se foloseşte fluconazol.

Pentru a suprima secreția pancreatică, se preferă IPP: se prescrie *i/v* omeprazol (*i/v* 40-80 mg de 2 ori/zi) sau pantoprazol (*i/v* 40 mg de 2 ori/zi). Pentru a suprima funcția exocrină a pancreasului și a-i reduce edemul, se administrează octreotid *s/c* sau *i/v* prin perfuzie – 200-400 μg/zi în două prize (doza nictemerală maximă 1,5 mg).

În terapia pancreatitei acute este foarte importantă alimentația parenterală (aminoplasmal E5 și hepa, aminosol-neo și aminosol-neo E, lipofundină MST/LST 10% sau 20%).

2. Pancreatita cronică

Este o maladie inflamatoare a pancreasului care durează peste 6 luni. Este o boală care progresează, adică procesul inflamator cuprinde porțiuni tot mai extinse ale pancreasului și îl afectează tot mai mult.

Pancreatita cronică poate fi o consecință a pancreatitei acute. În acest caz, la etapa incipientă, maladia are manifestări pronunțate. În primul rând, durerile intense, greu de ameliorat cu spasmolitice. Pancreasul este divizat convențional în trei părți: capul, corpul și coada. Localizarea durerii depinde de locul în care a apărut inflamația. Dacă este afectat corpul, durerile se localizează în regiunea epigastrică, dacă capul – în regiunea epigastrică și sub rebordul costal drept, dacă coada – durerile se simt sub rebordul costal stâng și iradiază în regiunea lombară.

Pentru a depista pancreatita se efectuează USG organelor cavității abdominale, tomografia computerizată și rezonanța magnetică. Aceste metode ajută la depistarea inflamației, dar și la evaluarea mărimii afecțiunii pancreatice, de asemenea la depistarea vreunei patologii asociate.

Analiza generală a maselor fecale arată care componente din alimente sunt digerate de pacient și care nu sunt. După aceste date se poate judeca dacă pancreasul produce fermenți suficienți.

Complexul de investigații include analiza generală și cea biochimică a sângelui, analiza sângelui la oncomarkeri. De asemenea, ar putea fi prescrisă gastroscopia. Aceasta este necesară pentru a evalua starea duodenului, care deseori este afectat din cauza tulburărilor din pancreas.

Pe lângă aceasta, pentru pancreatita acută sunt caracteristice grețurile și voma continuă, care nu aduce ușurare. De asemenea, se poate determina slăbiciune, vertij și alte manifestări ale intoxicației organismului.

Pancreatita acută poate fi și o maladie independentă, care se dezvoltă treptat, fără un acces acut la început. În acest caz, simptomele sunt mai puțin pronunțate. Acuzele obișnuite sunt balonarea, senzația de greutate după mese, grețurile, durerile moderate sub rebordul costal stâng. De asemenea, pentru pancreatita cronică este specific un scaun moale cu fibre nedigerate – unul dintre primele simptome care arată că pancreasul nu produce o cantitate suficientă de enzime.

Fumatul are un impact extrem de negativ asupra pancreasului, agravând evoluția pancreatitei.

Procesul inflamator cronic contribuie la atrofierea celulelor pancreatice, care în continuare sunt substituite prin țesut conjunctiv. Respectiv, pancreasul nu își poate îndeplini pe deplin funcțiile, inclusiv, nu poate produce enzimele necesare scindării proteinelor, grăsimilor și glucidelor. Aceasta provoacă dereglări de digestie.

O complicație periculoasă a pancreatitei cronice este pancreatita acută, însoțită de pancreonecroză, adică distrugerea rapidă a celulelor unei părți a pancreasului. Această stare impune o intervenție chirurgicală urgentă, dar și în acest caz rata de deces este foarte înaltă.

Multe publicații științifice arată că persoanele care suferă de pancreatită acută prezintă un risc mai sporit de cancer pancreatic decât celelalte persoane.

Numeroși factori pot determina pancreatita cronică. Iată doar unii dintre aceștia:

- **Consumul de alcool**. Aproximativ 60% din cazurile de pancreatită la bărbați coincide cu abuzul de alcool. Totodată, este vorba nu despre alcoolism, ci despre consumul de alcool în limite acceptabile pentru societate, - în cantități moderate, dar zilnic sau aproape zilnic.
- **Litiaza biliară**. Căile pancreatice și căile biliare se „contopesc" într-un duct comun care se deschide în duoden. Dacă ductul este obturat de un concrement, drenajul sucului pancreatic se dereglează. Din această cauză, crește presiunea în căile pancreatice, sucul pancreatic se reține în țesutul glandei. Aici, acesta se activează și începe să digere acest țesut, fapt ce provoacă inflamație. Dat fiind faptul că litiaza biliară afectează mai des femeile, pancreatita care are legătură cu aceasta le este specifică la fel mai des femeilor. Potrivit statisticilor, până la 50-60% din cazurile de pancreatită la femei sunt determinate anume de acest factor.
- **Surplusul de greutate și dereglările metabolice legate de acesta**. Grăsimile se depun nu numai sub piele, dar și în organele interne, inclusiv în pancreas. Acest fapt provoacă dereglarea funcțiilor lui.
- **Infecțiile virale**, infestarea cu helminți și cu alți paraziți.
- În ultimii ani, a crescut numărul de cazuri de pancreatită medicamentoasă, legată de administrarea necontrolată a preparatelor.
- **Tulburările în sistemul imun** (pancreatita autoimună).

Principiile de tratament

Dacă cauza pancreatitei cronice este cunoscută, aceasta, în măsura posibilităților, trebuie eliminată: se va renunța la consumul de alcool și la abuzul de medicamente, se va lua sub control litiaza biliară, va fi normalizat metabolismul etc. O sarcină importantă în

tratamentul pancreatitei cronice este asigurarea repausului fiziologic al pancreasului. Cu acest scop, se prescriu **preparate enzimatice.** Dacă enzimele sub formă de medicamente sunt administrate în organism cu alimentele, pancreasul încetează temporar producerea lor şi sarcina asupra lui scade. Imediat cum persoana încetează administrarea medicamentelor, funcţionarea pancreasului se restabileşte.

O altă componentă esenţială a terapiei este prescrierea preparatelor care reduc aciditatea sucului gastric (în primul rând – **inhibitori ai pompei de protoni**). Surplusul de acid clorhidric în stomac stimulează pancreasul să producă o cantitate mare de enzime, astfel, este puţin probabil să putem reduce sarcina asupra lui fără să micşorăm aciditatea. În plus, preparatele cu enzime nu sunt rezistente la acid, prin urmare, fără antiacide eficienţa lor poate să scadă semnificativ.

În pancreatită, presiunea în ductul pancreatic creşte, provocând durere şi senzaţie de greutate. Pentru a ameliora aceste simptome, se prescriu **spasmolitice**, care relaxează pereţii ductului. Pe lângă aceasta, în pancreatită pot fi prescrise ape minerale curative cu compoziţie alcalină, de exemplu, „Borjomi", „Jermuk", „Esentuki". Acestea ajută la micşorarea acidităţii sucului gastric.

Principiile de tratament al acutizării pancreatitei cronice cu dureri abdominale pronunţate sunt analogice cu tratamentul pancreatitei acute. Pentru a suprima durerea, alături de metodele de tratament chirurgical, se folosesc analgezice (paracetamol, tramadol etc.), AINS, antipsihotice (sulpirid), amitriptilină, antioxidanţi. Pentru a reduce secreţia pancreatică, se folosesc preparate antisecretoare (IPP), preparate de enzime pancreatice, octreotid.

După o investigaţie minuţioasă (esofagogastroduodenoscopie, investigaţia radiologică a stomacului şi duodenului, tomografia computerizată, USG endoscopică), care poate depista complicaţiile pancreatitei, se prescriu preparate cu enzime *p/o* în doze mari în asociere cu IPP (omeprazol *p/o* 20-40 mg de 2 ori/zi), antiacide şi spasmolitice. În suprimarea crizelor de durere sunt eficiente IPP cu acţiune

rapidă (care nu au film enterosolubil: omeprazol 20 mg + hidrocarbonat de sodiu), în calitate de spasmolitice se folosesc mebeverina, papaverina, m-colinoblocantele.

3. Insuficiența pancreatică exocrină

În tratamentul dereglărilor de digestie și absorbție, în special, atunci când eliminarea cauzelor este imposibilă, se aplică terapia de substituție (TS) cu enzime digestive. În componența preparatelor enzimatice intră pancreatina care conține lipază, amilază și proteaze; unele dintre acestea conțin hemicelulază care scindează polizaharidele vegetale și acizii biliari. În maladiile pancreatice nu se folosesc preparate care conțin acizi biliari, care sporesc secreția de suc pancreatic și de bilă, stimulează motilitatea intestinului și a vezicii biliare. Preparatele enzimatice, sub formă de mini-microsfere sau micro-comprimate, sunt acoperite cu film enterosolubil care apără enzimele de distrugerea de către HCl din sucul gastric și asigură apropierea maximă a proceselor digestive de cele fiziologice. Pentru a preveni inactivarea ireversibilă a lipazei, tripsinei și precipitarea acizilor pancreatici, care se produce la un pH al conținutului gastric < 3,5, se folosesc H_2-blocantele sau IPP. Antiacidele sunt mai puțin eficiente, acestea se prescriu între mese. Eficiența preparatelor enzimatice depinde de funcția motorie a segmentelor superioare ale TGI. Pentru normalizarea acesteia se utilizează spasmolitice (mebeverină) sau prokinetice (domperidon, metoclopramid, itoprid), sulpirid.

Preparate ce conțin enzime digestive

Indicații. Terapia de substituție în insuficiența pancreatică secretoare externă: steatoree > 15 g/zi (norma < 7 g/zi), slăbire progresivă, diaree, simptome dispeptice (în primul rând, balonare abdominală stabilă). Dereglări de digerare și absorbție a alimentelor, dereglări ale secreției de bilă; suprimarea durerii în pancreatita cronică; diaree de geneză neinfecțioasă. Tulburările de digestie la persoanele

sănătoase în alimentația incorectă, dereglarea funcției de mestecare, modul de viață sedentar, imobilizare îndelungată. Pregătirea pentru radiografia și USG a organelor cavității abdominale.

Principiul de acțiune

Aceste preparate sunt prescrise mai frecvent în terapia de substituție la pacienții la care în organism, din anumite motive, se produce o cantitate insuficientă de enzime digestive proprii. Suplinind acest deficit, medicamentele ajută la normalizarea procesului de digerare și absorbție a alimentelor.

Există mai multe varietăți de preparate enzimatice. Cel mai des, se folosesc medicamente care conțin o singură substanță activă – pancreatina. Aceasta reprezintă un extract din pancreasul porcinelor și al vitelor mari cornute. În compoziția pancreatinei intră enzimele amilaza, lipaza și tripsina. Aceste preparate elimină fenomenele de dispepsie intestinală, dar nu influențează funcțiile stomacului, ale ficatului, activitatea motorie a intestinului și a căilor biliare. Acestea provoacă rareori reacții adverse și au un număr mic de contraindicații.

Un alt grup include preparate combinate care au în compoziție, pe lângă pancreatină, acizi biliari și hemicelulază (o enzimă care participă la digerarea unor componente ale alimentelor vegetale și contribuie la normalizarea microflorei intestinale). Acestea nu numai că înlătură insuficiența enzimatică, dar și sunt capabile să stimuleze motilitatea intestinului, formarea bilei și a secretului pancreatic. În legătură cu aceasta, indicațiile și contraindicațiile lor diferă ușor de indicațiile și contraindicațiile preparatelor monocomponente.

Particularități de utilizare

Doza preparatului enzimatic se ajustează în mod individual și depinde de gradul de manifestare a maladiei și de componența alimentelor. Dacă doza este adecvată, pacientul prezintă un adaos în greutate (cu condiția că anterior greutatea a fost prea mică), normalizarea frecvenței scaunului (mai puțin de 3 ori în 24 de ore) și a consistenței acestuia, reducerea balonării abdominale. Eficiența

tratamentului este evaluată, de asemenea, după ameliorarea indicatorilor de laborator.

Durata tratamentului este stabilită de medic. Aceasta poate să varieze de la câteva zile la câteva luni și chiar ani.

Eficiența preparatelor este determinată de activitatea enzimelor, exprimată în unități de acțiune (UA). Activitatea lipazei este cea mai importantă, pentru că, în primul rând, se dezvoltă deficitul anume al acestei enzime. În denumirile comerciale ale preparatelor, acest indicator este reflectat frecvent. De exemplu, preparatul „Creon-10000" conține 10000 UA, preparatul „Mezim 20000" – 20000 UA. Activitatea preparatului trebuie să corespundă cu situația. Astfel, o persoană sănătoasă în timpul unei mese abundente neobișnuite poate să ia un preparat cu o activitate mică. Iar dacă modificările în pancreas sunt deja pronunțate și deficitul de enzime proprii este evident, sunt necesare preparate cu o activitate mai mare.

După formele de eliberare, aceste preparate se împart în două grupuri, care reprezintă comprimate tradiționale cu film protector gastrorezistent și capsule care conțin microcomprimate cu film protector gastrorezistent. Cea de-a doua formă medicamentoasă este considerată mai eficientă.

Preparatele cu enzime trebuie administrate chiar înainte de mese sau în timpul meselor, cu o cantitate suficientă de apă. Este necesară respectarea întocmai a regimului de dozare, prescris de medicul curant.

În perioada de sarcină, administrarea preparatelor care conțin pancreatină este admisă, dar numai sub control medical strict. Este posibilă și administrarea în perioada de alăptare.

Este important să se țină cont de interacțiunea pancreatinei cu alte medicamente. Aceasta limitează absorbția preparatelor ce conțin fier și acid folic. La administrarea concomitentă cu antiacide, tanină, preparate care conțin alcool, eficiența pancreatinei se micșorează.

Doze și mod de administrare. În terapia de substituție în pancreatită cronică: câte 40 mii UA de lipază la mesele principale (la

începutul meselor) și 10-20 mii UA de lipază la consumul unor cantități mici de alimente; în caz de ineficiență doza va fi crescută de 1,5-2 ori. Criteriile unei doze ajustate corect: adaos în greutate, normalizarea scaunului (< 3 ori/24 de ore, normalizarea consistenței maselor fecale), reducerea balonării abdominale.

În cazuri dificile, pentru evaluarea caracterului adecvat al terapiei de substituție se folosesc indicatorii de laborator ai statutului trofologic: proteina de legare a retinolului, alipoproteina, vitamina *D* în ser. Alte indicații: câte 1-4 capsule (compr.) la mesele principale (la începutul mesei) și câte 1 capsulă la consumul unor cantități mici de alimente.

Cele mai frecvente efecte adverse. În general, preparatele enzimatice rareori provoacă reacții adverse. Uneori, însă, sunt posibile:

- constipație și senzație de greutate în partea superioară a abdomenului;
- reacții alergice la pacienții cu intoleranță la proteina porcină;
- dereglări de absorbție a acidului folic și a fierului, dezvoltarea anemiei;
- la utilizarea unor doze mari de preparate – iritarea mucoasei cavității bucale, creșterea concentrației de acid uric în organism și acutizarea gutei;
- grețuri, vomă, disconfort epigastric, iritarea pielii în regiunea perianală, hiperuricemie (în doze foarte mari), reacții alergice, fibroza porțiunii terminale a ileonului și ale porțiunilor de dreapta ale colonului (în doze foarte mari).

Contraindicațiile principale

- Intoleranța individuală
- Pancreatită acută și acutizarea pancreatitei cronice
- Ocluzie intestinală.

Atenționări. Se va evita consumul de alimente bogate în celuloză (scade activitatea enzimelor). Nu va fi depășită doza de lipază de 15-20 mii UA/kg/zi. Antiacidele care conțin calciu și magneziu reduc acțiunea preparatelor enzimatice.

Denumirea comercială, producătorul	Forma de livrare	Particularităţile generale
	Substanţa activă – *Pancreatină*	
Pancreatină, pancreatină forte (Pharmstandard-Leksredstva, Rusia) **Mezim 20000,** (*Berlin-Chemie AG*, Germania) **Mezim, mezim forte 10 000,** (*Berlin-Chemie AG*, Germania)\\	Compr. filmate: 100 şi 125 mg; 25 şi 30 UA (pancreatină 100/125 mg sau 25/30 UA); forte (amilaza 4,62 mii UA, lipaza 3,85 mii UA, protează 275-500 UA). Compr. filmate, 20 mii UA (lipază 20 mii UA Ph. Eur., amilază 12 mii UA Ph. Eur., protează 0,9 mii UA Ph. Eur.). Compr. Filmate (lipază 3,5 mii/ 10 mii UA Ph. Eur., amilază 4,2 mii/7,5 mii UA Ph. Eur., protează 0,25 mii/0,375 mii UA Ph. Eur.).	Preparatele reprezintă comprimate cu membrană gastrorezistentă. Datorită acestui fapt enzimele nu se distrug sub acţiunea sucului gastric şi se eliberează doar în intestinul subţire, exercitând acolo acţiunea lor. Însă, în caz de hiperaciditate (de exemplu, în ulcer gastric sau duodenal, gastrită) enzimele pancreatice se pot deteriora parţial în stomac. În acest caz nu se recomandă administrarea lor împreună cu preparate antisecretoare sau cu apă minerală alcalină. Preparatele se deosebesc considerabil după activitatea lor. **Mezim forte** conţine relativ puţini fermenţi. În compoziţia unui comprimat intră doar circa 3500 UA de lipază. Preparatul este recomandat, în principal, în tulburări digestive nesemnificative, inclusiv în cazul nerespectării regimului alimentar. Un comprimat de **Pancreatină** conţine 7000 UA de lipază. **Mezim forte 10000** (respectiv 10000 UA de lipază) posedă o activitate

Panzinorm 10 000, panzinorm forte 20 000, (*KRKA, Novo mestod.d.*, Slovenia)	Caps.; forte – compr. filmate (amilază 7,2 mii/12 mii UA Ph. Eur., lipază 10 mii/20 mii UA Ph. Eur., protează ≥ 400/900 UA Ph. Eur.).	enzimatică mai mare. **Mezim 20000** şi **Panzinorm forte 20000** se numără printre cele mai active preparate sub formă de comprimate, capabile să suplinească deficitul enzimatic considerabil. **Pancreatina** se utilizează de la vârsta de 2 ani, **Mezim forte 10000, Mezim 20000** şi **Panzinorm forte 20000** – de la 3 ani. **Mezim** la copii poate fi folosit conform prescripţiei medicale. **Regim de dozare** ■ Adulţii administrează **Pancreatină** câte 1-3 comprimate de 3 ori pe zi. Copiii – conform prescripţiei medicale. ■ Doza de **Mezim forte** se determină în mod individual în funcţie de gradul de dereglare a digestiei. De obicei, la adulţi sunt recomandate câte 1-2 comprimate înainte de mese. Dacă este necesar, se administrează suplimentar alte 1-4 comprimate în timpul meselor. ■ Doza medie la o priză de **Mezim forte 10000** pentru adulţi – 2-4 comprimate la o masă. Se recomandă administrarea unei jumătăţi din doza la o priză la începutul mesei, iar cealaltă parte – în timpul mesei. La copii, medicul stabileşte regimul de dozare potrivit

		calculului 500-1000 UA de lipază (în funcție de gradul dereglărilor) la 1 kilogram de masă corporală la fiecare masă. **Doze și mod de administrare**. *intern*, comprimatele nu se mestecă, se folosesc cu o cantitate mare de lichid. De obicei, câte 1-2 comprimate la începutul meselor, dacă este necesar, doza se mărește de 4-5 ori. ▪ **Mezim 20000** la adulți este indicat câte 1-2 comprimate. Este posibilă mărirea dozei, dar numai sub controlul medicului. La copii, regimul de dozare și durata tratamentului sunt stabilite de medic potrivit calculului 1000 UA de lipază la 1 kilogram de masă corporală la fiecare masă. Doza nictemerală maximă – 15000-20000 UA de lipază la 1 kilogram de masă corporală. **Doze și mod de administrare**: câte 0,5-1 g de 3-4 ori/zi în timpul meselor. ▪ **Panzinorm forte 20000** se administrează în timpul meselor. La începutul tratamentului, la adulți se recomandă câte 1 comprimat de 3 ori pe zi. Potrivit prescripției medicale, doza poate fi crescută. Doza nictemerală medie –1-2 comprimate de 3 ori pe zi. La

		copii, preparatul se administrează conform prescripției medicale. **Doze şi mod de administrare:** *intern*, comprimatele nu se mestecă, se iau cu mult lichid. Dozele se ajustează în mod individual, de obicei, câte 1-2 comprimate la începutul meselor. Înaintea radiografiei şi USG, adulții vor lua câte 2 comprimate de 3 ori pe zi, administrarea va începe cu 2-3 zile înainte de investigație. ■ Orice preparate enzimatice nu pot fi divizate, zdrobite sau mestecate.

Preparate cu enzime în minimicrosfere, microcomprimate filmate gastrorezistente

Denumirea comercială, producătorul	Forma de livrare	Particularitățile generale
Substanța activă – *Pancreatină*		
Creon 10 000, 25 000 şi 40 000, (*Abbott LaboratoriesGmbH*, Germania)	Caps., 10, 25 şi 40 mii UA (amilază 8 mii/18 mii UA Ph. Eur., lipază 10 mii/25 mii UA Ph. Eur., protează 0,6 mii/1 mie/1,6 mii UA Ph. Eur.).	Preparatele se livrează în capsule care conțin microcomprimate (microcapsule) cu film gastrorezistent. Această formă medicamentoasă protejează mai bine enzimele de acțiunea distructivă a acidului clorhidric decât comprimatele. Ajungând în stomac, filmul exterior se dizolvă, din acesta se eliberează microcomprimatele

		protejate de sucul gastric. Acestea se amestecă uniform cu alimentele și ajung împreună cu acestea în intestin. Aici, filmele microcomprimatelor se dizolvă și enzimele încep să acționeze activ. Conținutul de enzime în multe preparate de acest fel este mai mare decât în preparatele sub formă de comprimate, de aceea ele oferă un efect mai rapid și sunt indicate pentru suplinirea insuficienței enzimatice mai pronunțate. Preparatele Creon și Pangrol pot fi utilizate la copii din primele zile de viață. Panzinorm 10000 – de la vârsta de 3 ani. **Regim de dozare:** la începutul tratamentului la adulți **Panzinorm 10000** se prescrie în doze minime – câte 1-2 capsule de 3 ori pe zi, în timpul fiecărei mese principale și câte 1 capsulă în timpul fiecărei mese. Dacă este necesar, doza la o priză se crește treptat. Doza nictemerală eficientă constituie de la 4 până la 15 capsule de preparat. La copii preparatul se utilizează conform prescripției medicale. ■ Doza nictemerală uzuală de **Creon** pentru adulți constituie 10000-25000 UA de lipază la fiecare masă principală. În continuare, dozarea se corijează.

Pangrol 10 000 și 25 000, (*Ader Pharmaceuti-calsS.r.L.*, Italia);	Caps., 10 și 25 mii UA (amilază 9/22,5 mii UA, lipază 10/25 mii UA, protează 0,5/1,25 mii UA).	Descori (la administrarea mai multor capsule), se recomandă administrarea unei treimi sau jumătăți din doza la o priză la începutul mesei, iar cealaltă parte – în timpul mesei. Dacă este necesar, doza poate fi crescută până la 120-240 UA de lipază/zi. ■ Adulții trebuie să administreze câte 2-4 capsule de preparat **Pangrol 10000** sau 1-2 capsule de **Pangrol 25000** în timpul fiecărei mese. Dacă este necesar, doza poate fi crescută până la 36-40 mii UA de lipază de 4-6 ori/zi. ■ La administrarea tuturor acestor medicamente, nu se recomandă depășirea dozei nictemerale de enzime care constituie 15000-20000 UA la 1 kg de masă corporală. ■ Dacă preparatele trebuie folosite la copii mici sau la adulți cu dificultăți de înghițire, capsulele pot fi deschise chiar înainte de administrare și microcomprimatele vor fi amestecate cu alimente care nu trebuie mestecate. Acestea trebuie să fie ușor acide, de exemplu, piure de mere sau suc de fructe.

Substanțe active – *Pancreatină + Hemicelulază + Componente de bilă*		
Festal, (Sanofi Ltd, India) **Enzistal,** (Torrent Pharmaceuticals, India)	Drageuri: fiecare drajeu contine: 6 000 FIP unități lipază pancreatică + 4500 FIP unități amilază pancreatică + 300 FIP unități proteaze pancreatice – 192 mg, 50 mg hemicelulaza, 25 mg de bilă de bovine uscată și purificată. Comprimate filmate	Preparate combinate, prescrise de medici, de obicei, în cazurile în care dereglările digestive sunt asociate cu maladii ale sistemului biliar. Acestea sunt folosite, de asemenea, în unele complicații după înlăturarea vezicii biliare, în sindromul de intestin iritabil cu predominarea meteorismului. Aceste remedii sunt optime în ameliorarea digestiei la pacienții vârstnici, predispuși la constipații. În plus, preparatele reduc volumul de gaze în intestin, de aceea sunt folosite în pregătirile pentru radiografie și USG a organelor cavității abdominale. **Contraindicații**: hipersensibilitate la componentele preparatului, acutizarea pancreatitei cronice, insuficiență hepatică, hepatită, litiază biliară, ocluzie intestinală, diaree cronică, vârsta sub 3 ani. Se va folosi cu prudență în perioada de sarcină. **Doze și mod de administrare:** adulții administrează câte 1-2 drajeuri (sau comprimate) de 3 ori pe zi. Numai medicul poate să prescrie doze mai mari. Pregătirea pentru radiografie sau USG

		include administrarea preparatelor enzimatice timp de 2-3 zile înainte de investigație a câte 2 drajeuri de 2-3 ori pe zi. Regimul de dozare la copii este stabilit de medic.

Important!

Insuficiența enzimatică mai pronunțată apare în maladiile pancreatice, în particular, în pancreatita cronică, dar aceasta poate fi determinată și de alte cauze: maladiile stomacului, ficatului, sistemului biliar, intestinului. În plus, deficitul de producere a enzimelor are loc la persoanele vârstnice, pentru că, odată cu vârsta, funcția glandelor digestive se micșorează. În toate aceste cazuri, asimilarea alimentelor se deregleează, rezultând un aport insuficient de grăsimi, proteine, glucide, vitamine, fier și alte substanțe esențiale în organism. Componentele nedigerate ale alimentelor se supun în intestin fermentației și putrefacției, care contribuie la dezvoltarea dispepsiei intestinale: diareea, balonarea, senzația de greutate și durerile abdominale. Un deficit relativ de enzime digestive poate să apară uneori și la o persoană sănătoasă. De obicei, aceasta se întâmplă la un consum excesiv de alimente sau la trecerea forțată la un regim alimentar neobișnuit.

AFECȚIUNILE MEDICAMENTOASE ALE PANCREASULUI

Afecțiunile pancreasului, provocate de medicamente, pot fi evaluate ca „**certe, probabile și posibile**".

1. Legătura **certă** cu afecțiunile pancreatice, provocate de preparate medicamentoase, a fost stabilită în tratamentul cu azatioprină,

clortiazid, furosemid, 6-mercaptopurină, metildopa, estrogeni, sulfanilamide, sulindac, tetraciclină, acid valproic.

2. Legătura **probabilă** a acțiunii medicamentelor asupra pancreasului se urmărește la administrarea asparaginazei, vincristinei, metotrexatului, mitomicinei C, ciclofosfamidei, clortalidonului, cimetidinei, cisplatinei, citobarinei, GCS și a combinării acestor preparate.

3. Legătura posibilă cu afecțiunile medicamentoase ale pancreasului se presupune la administrarea amoxapinei, amfetaminei, carbamazepinei, histaminei, β-AB, opioidelor, salicilaților, indometacinei, ibuprofenului, acidului mefenamic, paracetamolului, varfarinei, rifampicinei, ticarcilinei, soluțiilor lipidice.

Medicamentele care pot afecta pancreasul [Fauci A.S. et al., 1998]

Cert:

- Azatioprină
- Acid valproic
- 6-Mercaptopurină
- Pentamidină
- Sulfanilamide
- Tetraciclină
- Diuretice tiazide
- Furosemid
- Estrogeni (contraceptive perorale)

Posibil:

- Acetaminofen
- Inhibitori ai *enzimei de conversie a angiotensinei*
- Metildopa
- Metronidazol
- AINS
- Nitrofurantoină

- Salicilați
- Azitromicină.

Pentru primul grup de medicamente, probabilitatea dezvoltării pancreatitei ca o boală medicamentoasă este mult mai înaltă decât pentru medicamentele din grupul 2, care se confirmă după excluderea altor factori cauzali exogeni sau endogeni.

Au fost descrise cazuri de dezvoltare a pancreatitei cronice pe fundalul tratamentului cu citostatice, GCS, sulfanilamide, AINS, diuretice tiazide, anticolinesterazice.

Tratamentul continuu, de 6 luni, cu amantadină sau apomorfină al pacienților cu boala Parkinson a provocat în aproximativ 20% din cazuri manifestări clinice de pancreatită cronică cu modificări moderate ale funcției pancreasului.

Cel mai frecvent, afecțiunile medicamentoase ale pancreasului se depistează în tratamentul îndelungat cu GCS. Diagnosticul timpuriu al unor astfel de afecțiuni medicamentoase se confruntă până în prezent cu dificultăți considerabile. La cercetarea histologică a materialului secționat, se depistează pancreatită steroidă la 28,5% dintre bolnavii decedați, tratați anterior cu GCS.

Mecanismul de dezvoltare a pancreatitei cronice la administrarea îndelungată a GCS nu se cunoaște exact. Se presupune că crește viscozitatea secretului pancreatic, conduce la obturarea canaliculelor mici, staza secretului, cristalizarea acestuia cu activarea ulterioară a sistemelor enzimatice a acestui organ. Un anumit rol în acest proces revine hiperlipidemiei și hipercoagulării sanguine în pancreas.

Pancreatitele steroide se manifestă după întreruperea tratamentului cu GCS sau reducerea dozei acestora. În cazurile menționate simptomele maladiei sunt similare cu manifestările clinice ale pancreatitei obișnuite. Însă deseori, evoluția acestor pancreatite capătă un caracter progresiv, modificările morfologice în pancreas sunt pronunțate, finalul maladiei uneori este nefavorabil.

În premieră, pancreatita acută a fost descrisă după administrarea trimetoprimului / sulfametoxazolului. Manifestările clinice ale acestei complicații au fost însoțite de tulburări gastrointestinale acute, ocluzie intestinală, creșterea activității amilazei și lipazei.

Afecțiunea medicamentoasă acută a pancreasului, însoțită de simptome clinice caracteristice și dereglări ale funcțiilor exogene și endogene, poate fi legată de doze mari de cimetidină și nadolol.

S-a stabilit acțiunea toxică a 6-mercaptopurinei cu apariția simptomelor de pancreatită și colită ulceroasă nespecifică, asociate cu reacții alergice, complicații infecțioase și formațiuni maligne. Potrivit unor autori, afecțiuni medicamentoase toxice severe s-au întâlnit în 72% din cazuri. Trebuie să menționăm eventuala apariție a viciilor la copii, părinții cărora au administrat 6-mercaptopurină.

În aproximativ 5% din toate cazurile de pancreatită acută s-a stabilit legătura cu administrarea medicamentelor. Cauza apariției acestor pancreatite o constituie reacțiile hiperergice sau formarea metaboliților toxici, deși în unele cazuri mecanismul de apariție a acestora nu este pe deplin elucidat.

Au fost descrise cazuri de pancreatită acută la 27 de bolnavi cu diverse maladii, tratați cu sulfasalazină, mesalazină, olsalazină și mesalamină. S-a depistat toxicitatea pancreatică înaltă a tuturor medicamentelor enumerate și un grad înalt de afectare a pancreasului (71,4%), atestată în prima lună de tratament.

Se cunosc pancreatite acute cauzate de clortiazid, cel mai rar întâlnite, care după manifestările clinice și evoluție sunt similare cu afecțiunile steroide ale pancreasului. Totodată, au fost descrise cazuri izolate de afecțiuni acute ale pancreasului, apărute în tratamentul cu doze mari de vitamina D, izoniazid, anticoagulante indirecte, tetraciclină. Patogeneza acestor afecțiuni ale pancreasului nu este identică, iar manifestările clinice nu se deosebesc semnificativ.

Rezultatul cercetării citologice este dezvoltarea pancreatitei la administrarea dianozonei; pancreatita regresează rapid şi complet după suspendarea preparatului.

Pancreatita medicamentoasă acută reversibilă, legată de administrarea ranitidinei, s-a depistat comparativ recent. Afecţiunea medicamentoasă a pancreasului poate fi însoţită de afectarea ficatului sub formă de icter colestatic uşor, reacţii alergice cutanate, prurit. Pe lângă aceasta, peste 2-6 luni apare tabloul clinic de pancreatită medicamentoasă acută. Totodată, nu se exclude sinergismul medicamentelor cu sulindac.

Spasmul sfincterului ampulei hepato-pancreatice (sfincterul Oddi) produs de morfină, codeină, ergotamină şi preparate de calciu creşte presiunea hidrostatică în sistemul de evacuare a bilei şi a sucului pancreatic. În funcţie de gradul de stază, apar dureri de diferită intensitate, deseori sub formă de centură sau localizate în regiunea ombilicului şi sub rebordul costal stâng. În unele cazuri se depistează hiperactivitatea enzimelor, ca şi în pancreatita acută nemedicamentoasă.

Spasmul sfincterului Oddi deseori provoacă sfincterite, stenoze ale sfincterului, mai des la bolnavii care au suportat colecistectomie.

Morfina şi analogii acesteia în timpul tratamentului pot provoca accese de dureri în regiunea sfincterului Oddi, care nu se suprimă cu papaverină şi atropină. În aceste cazuri sunt eficiente amilnitritul, aminofilina, teofilina. În legătură cu aceasta, tratamentul cu morfină şi analogii acesteia în pancreatite este contraindicat.

Tratamentul

În pancreatitele medicamentoase se suspendă medicamentele care exercită o acţiune lezantă asupra pancreasului şi se prescrie un tratament ca în pancreatite.

În faza de acutizare a pancreatitei cronice, tratamentul se efectuează conform principiilor aplicate la bolnavii cu pancreatită acută. Pentru a suprima sindromul algic, se folosesc preparate cu efect spasmolitic (atropină, metacină, hidrotartrat de platifilină, clorozil, aminofilină, trimeperidină), medicamente care suprimă funcția secretoare a TGI (cimetidină, omeprazol, delargin, ciproheptadină) și preparate care restabilesc fluxul sucului pancreatic, dar și care scad hipertensiunea în canalele pancreatice (papaverină, drotaverină, fenicaberan, metoclopramid, sulpirid).

După indicații, se prescrie tratamentul cu inhibitori de kalicreină, proteaze – aprotinină (trasilol, contrical, gordox), cu preparate antibacterien (ampicilină, oxacilină, ampiox, cefazolină, cefotaxim).

Pentru a lichida deshidratarea, intoxicația, dereglările electrolitice și insuficiența vasculară se aplică polividon, soluții „Acesol", „Disol", reopoliglucin, rondex, hemosorbția, plasmafereza etc.

Alimentația terapeutică (masa nr. 5a – dieta cruțătoare și extinsă) și folosirea apelor minerale în pancreatitele cronice constituie unul dintre factorii terapeutici cei mai importanți. La acutizarea maladiei, în primele 1-3 zile se recomandă foame și consumul de ape minerale alcaline (Borjomi, Smirnovskaia, Slaveanovskaia, Essentuki nr. 4).

În semne clinice de insuficiență secretoare externă a pancreasului, se efectuează terapia de substituție cu preparate care conțin enzime pancreatice (pancreatină, panzinorm, festal, mezim forte, creon etc.).

În perioada de jugulare a acutizării și în forma algică de pancreatită cronică sunt indicate fizioterapia cu aprotinină, electroforeză cu procaină și dalargină, iradierea cu laser a sângelui, balneoterapia, terapia cu nămoluri.

În perioada de remisiune în pancreatita cronică se recomandă tratamentul balneo-sanatorial (Essentuki, Truscaveț, Jeleznovodsk, Borjomi etc.).

Dieta nr. 5P

Această dietă curativă este recomandată în perioada de însănătoşire după acutizarea pancreatitei cronice şi în remisiune. Dieta nr. 5P va ajuta în rezolvarea şi a altor probleme digestive. Aceasta asigură un regim cruţător pentru stomac şi intestin, reduce excitabilitatea vezicii biliare, previne steatoza hepatică.

Masa curativă presupune 5-6 mese pe zi.

Alimente	Recomandate	Excluse
Supe	Supă-cremă cu cartofi, morcov, dovlecei, bostan, crupe de griş, ovăz, hrişcă, orez, tăiţei. În supă se pot adăuga 5 g de unt sau 10 g de smântână.	Supe din bulion de carne, de peşte, de ciuperci, de legume, cu crupe de grâu, supe de lapte, ciorbe, supe cu sfeclă.
Pâine şi produse făinoase	Pâine de grâu din făină de categoria 1 şi 2, pâine uscată sau din ajun, sub formă de pesmeţi, biscuiţi uscaţi nedulci.	Pâine de secară şi proaspătă, produse din foitaj şi aluat de cozonac.
Carne de pasăre, peşte	Carne negrasă de vită, de viţel, de iepure, de pui, de curcan. Carnea se curăţă de fascii, tendoane, grăsime, pasărea – de piele, se prepară la aburi sau se fierbe. Puiul, iepurele, carnea negrasă de viţel se poate prepara cu bucata, se fac pârjoale, chifteluţe, pireuri, sufleuri, befstroganov. Feluri negrase sub formă fiartă, piftie de peşte după fierbere.	Feluri grase de carne, raţă, gâscă, afumături, salamuri, conserve, ficat, creieri, rinichi. Bucate din carne prăjite sau înăbuşite. Feluri grase, peşte prăjit şi înăbuşit, afumat, sărat, conserve din peşte, icre.

Produse lactate	Brânză proaspătă neacră cu cel mult 9% grăsime, sub formă naturală sau sub formă de budinci pe aburi sau coapte, băuturi lacto-acide, cașcaval negras și nepicant. Smântână și frișcă – în bucate. Lapte – dacă este tolerat.	Produse lactate cu un conținut sporit de grăsime și cu adaos de zahăr.
Ouă	Omlete cu albușuri din 2 ouă, gălbenușuri – limitat (până la 1/2 pe zi) în bucate.	Ouă întregi, mai ales, fierte tari și prăjite.
Crupe	Terciuri păsate și semivâscoase din crupe de ovăz, hrișcă, griș, orez, fierte pe apă sau în jumătate cu lapte. Sufleuri de crupe, puding-uri cu brânză, budinci. Paste făinoase fierte.	Bucate din legume boboase, terciuri friabile. Crupe de arpacaș, orz, porumb, meiul va fi limitat,
Legume	Cartofi, morcov, conopidă, sfeclă, dovlecei, bostan, mazăre verde – fierte sau coapte sub formă păsată.	Varză albă, vinete, ridiche neagră, ridiche, ceapă, usturoi, măcriș, spanac, ardei dulce, ciuperci.
Fructe, bucate dulci și dulciuri	Fructe și legume coapte moi pasate, mere coapte. Compoturi pasate din fructe proaspete și uscate, jeleuri, șerbeturi pe xilit (sorbit) sau demidulci pe zahăr.	Fructe și legume proaspete nepasate, struguri, curmale, smochine, produse de cofetărie, ciocolată, dulceață, înghețată.
Sosuri și condimente	Sosuri de lapte, sosuri semidulci din fructe și pomușoare, sosuri pe bulion de legume neconcentrat. În timpul preparării, făina nu va fi călită.	Sosuri pe bulion de carne, de pește, de ciuperci, sos de tomate, toate condimentele.
Băuturi	Ceai slab cu lămâie, semidulce sau cu xilit, lapte, ceai de măceș. Sucuri de fructe și legume fără zahăr, diluate cu apă – dacă sunt tolerate.	Cafea, cacao, băuturi gazoase și reci, suc de struguri.

12. DISKINEZIA CĂILOR BILIARE

Căile biliare reprezintă un sistem de canale prin care bila se deplasează dinspre ficat și vezica biliară spre duoden. Diskinezia reprezintă dereglarea motilității acestor canale, în care acestea și vezica biliară se contractă în mod necoordonat. Această stare deseori este funcțională, adică nu se atestă modificări patologice în căile biliare sau în alte organe digestive, iar dereglările de motilitate sunt consecințele tulburării în funcționarea sistemului nervos vegetativ, ale alimentației neraționale. Totodată, diskinezia poate fi și o consecință a maladiilor vezicii biliare, pancreasului, a lambliozei și a altor maladii.

Se deosebesc două tipuri de diskinezie: hiperkinetică și hipokinetică. În primul caz, motilitatea este excesiv de activă, fiind însoțită de spasmele sfincterelor căilor biliare. În al doilea caz, motilitatea este insuficient de activă.

În diskinezia căilor biliare se atestă, de obicei, dureri sub rebordul costal drept. În tipul hiperkinetic, durerea este intensă, apare, de obicei, după mese, durează 20-30 de minute. Colicile se pot repeta de câteva ori pe zi, iar între acestea apare senzația de disconfort abdominal. În tipul hipokinetic, durerile sunt surde, zvâcnitoare, îndelungate, se intensifică, de obicei, în timpul meselor sau după acestea. De asemenea, se pot atesta grețuri, senzație de amar în gură.

Pentru diagnosticarea diskineziei căilor biliare se indică USG organelor cavității abdominale cu proba alimentară. Pacientul este rugat să vină dimineața și să aducă cu el o tartină cu unt și cu cașcaval, și un iaurt de băut. Prima USG se efectuează pe nemâncate, apoi se ia dejunul, după care investigația se repetă. Aceasta permite medicului să vadă în timp real cum se contractă vezica biliară, să evalueze motilitatea căilor biliare și să înțeleagă dacă pacientul prezintă diskinezie de tip hipo- sau hiperkinetic. Dacă este necesar, se indică RMN și TC, analiza generală și biochimică a sângelui.

Diskinezia căilor biliare nu pune viaţa în pericol, dar poate provoca o serie de complicaţii neplăcute. Astfel, dereglările hipomotorii prezintă predispunere către dezvoltarea litiazei biliare. Dacă motilitatea căilor biliare este insuficient de activă, o parte din bilă rămâne în vezica biliară şi se îngroaşă, ceea ce creează condiţii pentru formarea calculilor.

Maladia deseori este depistată la copii, totodată, fetele suferă mai des decât băieţii.

Şi în diskinezia de tip hipokinetic, şi în cea hiperkinetică sunt posibile complicaţii inflamatoare – colecistită şi colangită. Pentru că în diskinezie bila ajunge în intestin într-o cantitate insuficientă şi nu întotdeauna la momentul necesar, alimentele se digeră prost.

Principiile de tratament

În diskinezia de tip hiperkinetic, pacienţilor li se prescriu, de obicei, **spasmolitice**, dând preferinţă preparatelor miotrope selective. Acestea elimină spasmul sfincterelor căilor biliare, uşurând eliminarea bilei în duoden. Totodată, aceste medicamente nu relaxează musculatura netedă a altor organe.

În diskinezia hipokinetică, pe lângă spasmolitice sunt recomandate **remedii coleretice.** Totuşi acestea pot fi administrate doar în cazul în care în vezica biliară nu există calculi, de aceea ele sunt prescrise după o investigaţie minuţioasă şi nu pot fi luate fără recomandarea medicului. Pe lângă acestea, pot fi recomandate **enzime pancreatice**. Pancreasul este legat anatomic cu căile biliare, de aceea afecţiunile pancreasului pot intensifica diskinezia şi viceversa.

La mulţi pacienţi, manifestările diskineziei se intensifică pe fundal de stres. În acest caz, trebuie să ne adresăm neurologului şi să administrăm preparatele prescrise de acesta.

Dacă există lamblioză sau inflamaţie în vezica biliară, se prescriu preparate **antiparazitare** şi **antibacteriene**.

În atenția pacientului

În diskinezia căilor biliare este foarte important să fim atenți la alimentație.

- Mesele vor fi luate de cel puțin cinci ori pe zi, nu sunt de dorit pauzele lungi între mese. Bila se produce în ficat, apoi ajunge în vezica biliară și se păstrează acolo, pentru ca în momentul în care omul începe să consume alimente, să ajungă rapid în duoden. Dacă bila se află prea mult timp în vezica biliară, ea se îngroașă și tranzitul ei prin canale devine dificil, constituind o situație dăunătoare atât în tipul hipokinetic, cât și în cel hiperkinetic de diskinezie.
- Porțiile de alimente trebuie să fie mici, deoarece mesele abundente necesită eliminarea unei cantități mari de bilă, fapt care, de asemenea, poate agrava starea în diskinezia căilor biliare.
- Alimentele trebuie să fie calde. Alimentele și băuturile prea reci și prea fierbinți pot provoca spasmul căilor biliare.
- Regimul alimentar cu restricții considerabile este necesar în perioadele de acutizare, iar în restul timpului restricțiile sunt limitate. Totuși este mai bine să evitați în permanență alimentele grase, prăjite, picante, afumăturile, fast-food-ul.

13. COLELITIAZĂ (LITIAZA BILIARĂ)

În litiaza biliară, în vezică și în căile biliare se formează calculi, deseori numiți concremente. Acestea pot fi unice și multiple. În funcție de componente, se deosebesc calculi colesterolici, pigmentari, de calciu și micști.

Litiaza biliară poate provoca colecistită acută – inflamația vezicii biliare. O consecință frecventă devine și pancreatita acută – inflamația pancreasului. Aceasta apare atunci când calculii migrează din vezica biliară și blochează porțiunea în care ductul biliar se unește cu ductul pancreatic. Obturarea căilor biliare poate provoca icter mecanic.

Există mulți factori care pot determina formarea calculilor în vezica biliară.

- **Alimentația nerațională**. În particular, pauzele mari între mese provoacă staza bilei, îngroșarea acesteia, ceea ce contribuie la formarea calculilor.
- **Nivelul înalt de colesterol** în bilă și în întregul organism.
- **Modificările hormonale**. Calculii deseori se formează în perioada sarcinii sau la administrarea contraceptivelor hormonale. În general, femeile au un profil hormonal mai puțin stabil decât bărbații, de aceea dezvoltă litiază biliară mult mai des.
- **Predispoziția genetică**. Majoritatea pacienților cu litiază biliară au rude care suferă de aceasta sau au suferit anterior.
- **Particularitățile de structură ale vezicii biliare**, deformarea căreia contribuie la dezvoltarea stazei biliare.

Principiile de tratament

Singura metodă de a depăşi complet litiaza biliară este **înlăturarea** chirurgicală **a vezicii biliare. Vezica biliară se înlătură laparoscopic, prin câteva puncţii în cavitatea abdominală**. Colecistectomia endoscopică a devenit „Standardul de aur" în tratamentul litiazei biliare. Mai târziu însă, s-a determinat că aceasta nu rezolvă problema disfuncţiei căilor biliare. Lipsa unei verigi în sistemul digestiv conduce la suferinţe gastroenterologice la circa 30% dintre pacienţi după colecistectomie. O metodă de soluţionare a problemei poate servi încercarea dizolvării calculilor cu ajutorul unor preparate care au ca substanţă activă **acidul ursodeoxicolic**. Acestea fluidifică bila care, prin urmare, devine mai puţin litogenă (predispusă la formarea calculilor), reduc conţinutul de colesterol în ea, posedă un efect coleretic uşor şi hepatoprotector.

Un astfel de tratament se efectuează atunci când în vezica biliară există cel mult 2-3 calculi cu diametrul sub 1 cm. Acidul ursodeoxicolic este capabil să dizolve doar calculii colesterolici. Astfel, înainte să prescrie preparatul, medicul prescrie pacientului efectuarea radiografiei şi tomografiei computerizate. Dacă concrementul se vizualizează la aceste două tipuri de investigaţii, el conţine calciu şi nu va fi dizolvat de preparat. În general, probabilitatea de dizolvare a calculilor este destul de mică – de aproximativ 30%, dar unor persoane această metodă le permite să rezolve problema temporar.

Preparatele vor trebui administrate o perioadă destul de lungă. Peste 3 luni după începutul terapiei este necesar de a efectua USG de control. Dacă preparatul este eficient, calculul trebuie să se micşoreze cu aproximativ 25%. Peste 6-9 luni, acesta trebuie să lipsească sau să devină mic de tot. Dacă nu s-a reuşit obţinerea acestor rezultate, administrarea preparatului în continuare este inutilă.

Este important să înţelegem că, chiar dacă am reuşit să dizolvăm calculii, aceasta nu înseamnă că ei nu vor reapărea. În unele cazuri,

medicii adoptă o tactică de așteptare, adică nu înlătură și nu dizolvă concrementele, ci le monitorizează. În particular, o astfel de abordare este justificată, dacă pacientul are contraindicații pentru efectuarea intervenției chirurgicale. În acest caz, prezentarea periodică la investigații este necesară.

Persoana care suferă de litiază biliară trebuie să aibă în trusa medicală:

- **spasmolitice miotrope** (mebeverină), care vor ajuta la înlăturarea durerii și a disconfortului legate de prezența calculilor;
- **M-colinoblocante** (hioscină butilbromid);
- **analgezice;**
- **enzime pancreatice;**

Dacă se dezvoltă colecistita, medicul poate să prescrie și **antibiotice**.

Preparate care contribuie la dizolvarea calculilor colesterolici (colelitolitice)

Acidul ursodeoxicolic inhibă sinteza colesterolului în ficat, împiedică absorbția acestuia în intestin; previne formarea calculilor colesterolici și contribuie la dizolvarea celor existenți. Eficiența tratamentului trebuie să fie confirmată prin radiografia și USG căilor biliare (la fiecare 6 luni). Pentru profilaxia recidivelor de litiază biliară, tratamentul va fi continuat timp de câteva luni după dizolvarea calculilor.

14. LEZIUNEA MEDICAMENTOASĂ A TUBULUI DIGESTIV

În terapia farmacologică a diferitor maladii, mai frecvent este folosită administrarea perorală a medicamentelor. Astfel, mucoasa cavității bucale, a esofagului și a stomacului sunt cele care vin în contact în primul rând cu acestea și pot fi supuse acțiunii iritante a preparatului, iar uneori și efectului principal advers al acestuia. De exemplu, preparatele cu suc gastric, cu acid clorhidric diluat pot irita mucoasa bucală și acționa asupra smalțului dentar. Preparatele de fier pot forma o margine neagră pe dinți. Întunecarea (înnegrirea) dinților este determinată de formarea sulfidului de fier la interacțiunea fierului (în special, la administrarea îndelungată) cu hidrogenul sulfurat, care poate să fie prezent în cavitatea bucală și în carii dentare. În legătură cu aceasta, se recomandă ca preparatele de fier să fie înghițite fără a fi mestecate. Preparatele de atropină, inclusiv cele folosite sub formă de picături oftalmice, ajungând prin canalul nazo-lacrimal, pot suprima salivația, provoca senzație de uscăciune în cavitatea bucală și dezvoltarea stomatitei ulceroase.

Celulele mucoasei TGI se deosebesc printr-o activitate biologică înaltă, ceea ce le face deosebit de vulnerabile la acțiunea diferitor factori endogeni și exogeni, inclusiv, a medicamentelor. Cavitatea bucală joacă rolul cel mai important în acțiunea biologică și transformarea medicamentelor. Absorbția medicamentelor are loc, în principal, în intestinul subțire. Doar unele dintre acestea sunt asimilate în stomac și în intestinul gros. Viteza și volumul de absorbție sunt determinate de hidro- și liposolubilitatea medicamentelor, de gradul de ionizare, de mărimea moleculelor substanței active. Ph-ul conținutului intestinal joacă un rol important în transformarea biologică a medicamentelor, precum și caracterul alimentelor consumate, peristaltica intestinului și alți factori. Unele medicamente se rețin în celulele intestinului subțire și se supun acțiunii sistemelor enzimatice ale

peretelui intestinal, dar majoritatea medicamentelor ajung sub formă nemodificată din intestin în circuitul limfatic și sanguin și se transportă prin tot organismul, fiind supuse în continuare neutralizării, biotransformării și cumulării, excreției etc.

În organismul uman, acumularea medicamentelor manifestă selectivitate pronunțată pentru anumite țesuturi și structuri. De exemplu, o cantitate mare de medicamente cumulează în peretele intestinal și în ficat, formând depou de medicamente. În ficat, parțial și în peretele intestinal și în parenchimul pancreasului au loc transformări importante ale medicamentelor. Un rol important revine aici mitocondriilor și parțial lizozomilor. Profunzimea participării acestor formațiuni celulare, durata contactului cu medicamentele, cu metaboliții acestora determină posibilitatea de apariție a efectelor nedorite. Activitatea biologică a celulelor mucoasei gastrice (MG), activitatea înaltă a celulelor acesteia, ciclul accelerat al metabolismului lor, capacitatea înaltă de regenerare – toate acestea determină sensibilitatea înaltă a stomacului la anumite medicamente. Mucoasele cavității bucale, ale esofagului și ale stomacului sunt primele cu care contactează medicamentele și pot fi afectate prin acțiunea directă. Mai rar, aceasta se întâmplă cu mucoasa intestinală.

Hepatocitele, pancreocitele sunt extrem de bogate în sisteme enzimatice ale citoplasmei: în hepatocite acestea reprezintă 60%, iar în pancreocite – 45% dintre toate tipurile existente de sisteme enzimatice ale organismului. Unele medicamente inhibă aceste enzime, dereglând metabolismul celular într-un grup anumit de celule, apoi în sistemul de celule, după care în întregul organ sau sistem de organe. Ca rezultat, se deregleaza nu numai funcțiile TGI, dar și ale întregului organism.

În majoritatea cazurilor, mecanismele afecțiunilor corelate în timp și intensitate sunt greu de estimat exact. După frecvența și diversitatea formelor și manifestărilor clinice, complicațiile terapiei farmacologice din partea TGI dețin unul dintre primele locuri în

practica terapeutului. Manifestările clinice ale acestor afecțiuni cel mai des amintesc de o „patologie spontană", dar se depistează și unele variante clinice de complicații irepetabile ale terapiei farmacologice din partea TGI.

a) LEZIUNILE MEDICAMENTOASE ALE CAVITĂȚII BUCALE

Aceste afecțiuni medicamentoase se dezvoltă la administrarea îndelungată și chiar scurtă a diferitor medicamente. Complicațiile terapiei farmacologice, care se manifestă prin afecțiunile mucoasei bucale, pot fi de diferită natură:

- acțiunea farmacologică specifică (suprimarea salivației);
- acțiunea iritantă directă – stomatite de contact (benzocaină, iod, soluție Lugol, eucalipt);
- acțiunea alergică (penicilină, streptomicină etc.);
- acțiunea mecanică;
- scăderea (suprimarea) imunității locale;
- dereglarea microflorei bucale (disbacterioză).

Alergizarea este posibilă în caz de administrare perorală a medicamentelor în tratamentul și protezarea dinților cu materiale stomatologice: substanțele organice macromoleculare, materialele care conțin hexametilentetramină, umpluturile, metilacrilații, coloranții, polimerizatorii etc. pot juca rolul de antigeni exogeni primari și, mai ales, de haptene exogene, care conduc la sensibilizarea nespecifică a mucoasei bucale și a întregului organism. Majoritatea substanțelor enumerate mai sus au o structură cristalină sau cristaloidă. Din acestea se pot separa particule mici, capabile să se unească cu proteinele și să formeze antigeni integrali, care, la rândul lor, pot stimula eliberarea din țesuturi a unor substanțe vasoactive și biologic active, ceea ce conduce la dezvoltarea edemului, a reacției inflamatoare.

Stomatitele pot fi provocate de acțiunea iritantă locală și se pot manifesta prin hiperemia și edemul mucoasei, eroziuni ale aceste-

ia, peteşii, leucoplachii etc. Acestea sunt precedate sau asociate cu acuze subiective: dereglări de gust (gust metalic sau amar în gură), senzaţii de arsură, dureri etc. Iritarea îndelungată a mucoasei bucale menţine o reacţie de inflamare care, la rândul său, poate conduce la atrofierea mucoasei bucale, a papilelor limbii, la hipertrofia gingiilor (fenitoină).

Candidoza medicamentoasă a cavităţii bucale apare în tratamentul cu antibiotice, cu preparate sulfanilamide, glucocorticosteroizi, în special, pe fundal de stări imunodeficitare, în diabetul zaharat, la bolnavi vârstnici şi slăbiţi. În aceste cazuri, fungii de genul *Candida*, care sunt saprofiţi pe mucoasa cavităţii bucale şi a faringelui, devin patogeni şi provoacă afectarea micotică a acesteia.

În timpul examinării cavităţii bucale şi a faringelui, se constată semne de inflamaţie catarală superficială şi depuneri pronunţate pseudodifteritice de culoare galbenă ale mucoasei şi chiar necroze profunde. Aceste fenomene sunt însoţite de durere, de senzaţie de arsură.

Inflamaţiile cavităţii bucale (stomatitele) pot fi provocate de diverse medicamente.

Medicamente capabile să provoace inflamaţia mucoasei bucale (stomatită)
Clorpromazină, aminopterină, metamizol, benzocaină, antimetaboliţi (mercaptopurină, metotrexat, tioguanină, fluorafur, fluoruracil), preparate anticolinesterazice (neostigmină), M- colinoblocante (atropină şi alte preparate cu acţiune colinolitică), preparate de bismut, fier, aur, indometacină, canamicină, cocaină, levamizol, procaină (la anestezia infiltrativă şi de conducere a cavităţii bucale), omeprazol, omnopon, tinctura de opiu, sulfanilamide, cloralhidrat. Citostatice (adriamicină, bleomicină, bruneomicină, vinblastină, dactinomicină, lomustină, mercaptopurină, metotrexat, rubomicină, fluoruracil etc.), preparate antivirale (antiretrovirale).

Unele medicamente provoacă dereglări de gust, în particular, gust metalic.

Medicamente care provoacă gust metalic în gură
Adenozină, alopurinol, amfotericină B, dipiridamol, claritromicină, levamizol, metroclopramidă, metotrexat, metronidazol, metformină, omeprazol, penicilamină, preparate de fier, litiu, propafenonă, tetraciclină, teturam, enalapril, etambutol.

Tratamentul

Tratamentul se reduce la măsuri care limitează contactul medicamentelor cu mucoasa bucală sau pătrunderea acestora prin canalul nazo-lacrimal. De exemplu, pentru a preveni acțiunea sucului gastric și a acidului clorhidric asupra smalțului dentar și mucoasei bucale, administrarea acestora va fi efectuată printr-un pai, ca și în cazul preparatelor lichide (hemofer, sirop de aloe cu fier). După administrarea preparatelor de fier, pentru profilaxia întunecării dinților, cavitatea bucală va fi clătită bine. Comprimatele care conțin fier se recomandă să fie înghițite fără a fi mestecate.

În stomatita ulceroasă pot fi folosite:

- soluție de peroxid de hidrogen (ca remediu dezinfectant și deodorizant) pentru ungerea gingiilor sau clătirea cavității bucale (diluând o lingură mare de peroxid de hidrogen cu un pahar de apă), precum și
- 1% soluție de permanganat de kaliu pentru clătirea cavității bucale sau
- 0,1% soluție de permanganat de kaliu, sau
- soluție de becarmină (1-2 comprimate la o jumătate de pahar cu apă);
- 0,1% soluție de etacridin lactat (rivanol), care exercită acțiune antimicrobiană, în principal, în infecțiile cu coci, mai ales, la afectarea cu streptococi), sau
- 0,02% soluție de nitrofural (furacilină) pentru gargare.

Dintre plantele medicinale ar trebui recomandată tinctura de flori de gălbenele (10-15 g la 200 ml de apă). Sucul de kalanchoe, tinctura de propolis, aerosolul proposol exercită o acțiune antiinflamatoare și cicatrizantă, stimulează cicatrizarea ulcerațiilor mucoasei, se utilizează sub formă de aplicații pe gingii sau pe mucoasa bucală. Sucul de kalanchoe se folosește sub formă încălzită până la temperatura de 37°C. De asemenea, se utilizează decoctul de coajă de stejar (20,0 la 200 ml), tinctura din frunze de sunătoare (10,0 la 200 ml), tinctura din frunze de salvie (10,0-15,0 la 200 ml de apă). Rotocanul (amestec de extracte lichide de mușețel, gălbenele și coada-șoricelului în raportul de 2:1:1) exercită o acțiune antiinflamatoare pronunțată, accelerează regenerarea mucoasei bucale lezate. Anterior administrării, o linguriță se diluează cu 1/2 de pahar cu apă caldă.

În stomatita asociată cu microfloră patogenă pot fi folosite preparate antimicrobiene: comprimatele de gramicidină (1500 UA) se țin până la dizolvarea completă în apă, se iau de 4 ori pe zi; comprimatele de streptocid (0,3 sau 0,5 g) – de 3-4 ori pe zi. Eucaliptul se folosește pentru irigarea mucoasei bucale de 3-4 ori pe zi. Anterior irigării, cavitatea bucală trebuie clătită cu apă fiartă caldă sau cu soluție de peroxid de hidrogen.

Pentru înlăturarea durerii, a pruritului poate fi folosit unguent cu piromecaină 5%, aplicându-l într-un strat subțire pe sectorul dureros pentru 2-5 min. În afecțiunea eroziv-ulceroasă, aftotică a mucoasei bucale, în gingivită poate fi recomandat un unguent care conține în 10 g câte 0,5 g de piromecaină și metiluracil. În acest caz, împreună cu acțiunea analgezică, datorită metiluracilului, se dezvoltă un efect antiinflamator și regenerator.

Tanina sub formă de soluție apoasă de 1-2% exercită o acțiune astringentă, antiinflamatoare, mucilaginoasă, poate fi folosită pentru clătirea cavității bucale. Pentru ungerea gingiilor poate fi utilizată rețeta următoare: tanină 2 g; tinctură de iod 1 ml și glicerină până la 20 g.

b) LEZIUNILE MEDICAMENTOASE ALE ESOFAGULUI

Aceste complicații ale terapiei farmacologice sunt mai rar întâlnite decât afecțiunile altor segmente ale TGI. Acestea sunt asociate mai frecvent cu afecțiunile cavității bucale. Peste 70 de medicamente diferite pot provoca esofagite. Cauzele acestor complicații pot fi antibioticele (acestea dețin o cotă de peste 60% din toate cazurile de afecțiuni ale esofagului), preparatele colinolitice, citostaticele, AINS, glucocorticosteroizii, chinidina etc.

Medicamente care provoacă afecțiuni ale esofagului (după Jaspersen D., 2000)

Preparate antibacteriene	Medicamente din alte clase	
Doxiciclină	Clorură de kaliu	Warfarină
Tetraciclină	Chinidină	Fenitoină
Oxitetraciclină	Alendronat	Fenobarbital
Minociclină	Acid ascorbic	Triptofan
Peniciline	Sulfat de fier	Clometiazol
Amoxicilină	Glibenclamidă	Naftidrofuril
Ampicilină	Mexitil	AINS
Clindamicină	Captopril	Acid acetilsalicilic
Trimetoprim	Nifedipină	Indometacină
Eritromicină	Teofilină	Piroxicam
Lincomicină	Diazepam	Ibuprofen
Tinidazol	Tioridazină	Naproxen
Rifampicină	Alprenolol	Diclofenac

Notă: Medicamentele sunt clasate pe măsura descreșterii incidenței afecțiunilor esofagului.

Din afecțiunile medicamentoase ale esofagului se evidențiază dereglările legate de motilitatea esofagului și de funcționarea sfincterului esofagian inferior, dereglarea tranzitului medicamentului

prin esofag şi de afectarea directă a mucoasei esofagiene de către medicamente.

Multe medicamente pot să micşoreze tonusul sfincterului esofagian inferior (preparate anticolinergice, hipnotice, preparate sedative, tranchilizante, antidepresive, teofilina, nitraţii, nifedipina, hidralazina, preparatele beta-adrenoblocante), ca rezultat este posibilă pătrunderea conţinutului gastric şi/sau duodenal în esofag. Manifestările clinice ale acestui fenomen depind de frecvenţa episoadelor de pătrundere a sucului gastric acid în esofag, de durata contactului acestuia cu mucoasa esofagului. Mediul pH normal din esofag (de obicei, 5,5-7,0) în reflux scade considerabil. Manifestarea cea mai caracteristică a refluxului gastro-esofagian este, în primul rând, pirozisul (o senzaţie specifică de arsură retrosternală, care se extinde de jos în sus), care reprezintă consecinţa pătrunderii conţinutului gastric în esofag şi a iritării mucoasei acestuia de către acidul clorhidric, acizii biliari. Pirozisul se intensifică în timpul înclinării corpului, încordării muşchilor presului abdominal, mai ales, în poziţie culcată; după mese. Mai rar bolnavii cu esofagită de reflux acuză dureri în cutia toracică, similare celor de angină pectorală. Morfologic, esofagita se manifestă prin hiperemie, eroziuni multiple, până la afecţiuni ulceroase cu hemoragii, creşterea numărului de papile, infiltraţia celulară a epiteliului, îngroşarea stratului bazal al epiteliului. Uneori, refluxul la endoscopie nu are niciun fel de manifestări. Modificările patologice ale mucoasei esofagiene depind de durata administrării medicamentului, de doza acestuia, de sensibilitatea individuală (în particular, de tonusul sfincterului esofagian inferior, motilitatea stomacului şi a duodenului). Fumatul, cafeaua reduc tonusul sfincterului esofagian inferior, încetinesc clearance-ul esofagian, fapt care conduce la creşterea duratei contactului mucoasei esofagiene cu sucul gastric.

Au fost depistate tulburări dinamice ale esofagului: suprimarea peristaltismului și acalazie la administrarea medicamentelor colinolitice (atropină, scopolamină) și a altor preparate cu acțiune colinolitică pronunțată (antidepresive etc.). Acestea se manifestă prin dificultăți de înghițire, senzație de greutate după stern și vomă abundentă cu alimente stagnante. Totodată, la radiografie deseori se constată impermeabilitatea orificiului cardial și, în diferită măsură, dilatarea esofagului mai sus de locul de strangulare.

În multe cazuri, afectarea esofagului poate fi provocată de creșterea timpului de contact al comprimatului (capsulei) cu mucoasa, ca urmare a dereglării tranzitului spre stomac. De exemplu, înghițirea comprimatelor fără lichid sau cu o cantitate insuficientă de lichid, sau administrarea medicamentelor în poziție culcată pot contribui la reținerea comprimatelor în esofag și crește acțiunea lezantă a acestora. Totodată, factorii precum forma de livrare (comprimate, capsule, drageuri) și dimensiunea lor pot contribui la dezvoltarea afecțiunilor esofagiene. Medicamentele precum doxiciclina, tetraciclina, acidul ascorbic, sulfatul de fier, fiind acizi, dacă nu se iau cu lichide suficiente, pot să reducă brusc pH-ul în porțiunea distală a esofagului ($pH<3$), alterând mucoasa.

Peste 50% dintre afecțiunile esofagului (dezvoltarea esofagitelor) sunt determinate de administrarea tetraciclinei, doxiciclinei și a clindamicinei asupra mucoasei în condițiile dereglării tranzitului prin esofag.

AINS provoacă circa 8% dintre toate afecțiunile esofagului. Mecanismul afectării ulcerigene a esofagului prin AINS îl constituie dereglările de motilitate și dezvoltarea refluxului gastroesofagian, modificarea pH-ului din esofag (AINS sunt preparate-acizi) și acțiunea lezantă directă asupra mucoasei, o importanță minimă are dereglarea sintezei prostaglandinelor, AINS rar pot conduce la hemoragii (frecvența hemoragiilor din esofag reprezintă 4% din totalul hemoragiilor gastrointestinale, asociate cu administrarea AINS) și foarte rar – la dezvoltarea stricturilor esofagiene.

Alendronatul, aminobisfosfonatul, utilizat în tratamentul osteoporozei, poate provoca afectarea ulceroasă a esofagului, manifestând acţiune lezantă directă asupra mucoasei.

Ca urmare a tratamentului cu preparate citostatice, la esofagoscopie pot fi observate modificări eritematoase ale mucoasei pe toată lungimea esofagului.

Esofagite acute, chiar până la perforaţia esofagului, au fost raportate după administrarea enzimei proteolitice vegetale papaina.

Candidoza medicamentoasă se dezvoltă în timpul tratamentului cu antibiotice, cu preparate sulfanilamide, cu glucocorticosteroizi, mai ales, pe fundal de stări imunodeficitare, în diabetul zaharat la bolnavii de vârstă senilă şi slăbiţi. În aceste cazuri, fungii de genul *Candida*, care sunt saprofiţi pe mucoasa gurii şi a faringelui, devin patogeni şi provoacă afectarea micotică a mucoasei esofagiene. În timpul examinării endoscopice se determină depuneri reliefate galben-albe pe mucoasa esofagiană hiperemiată, edemaţiată. Subiectiv, se manifestă prin disfagie, hipersensibilitate la alimente fierbinţi şi acre etc.

Tratamentul. Include preparate antimicotice (amfotericină, ketoconazol, clotrimazol, nistatină, fluconazol). În timpul examinării cavităţii bucale şi a faringelui, se depistează semne de inflamaţie catarală superficială, depuneri pronunţate pseudodifteritice ale mucoasei şi chiar necroze profunde. Clinic, aceasta se manifestă prin dureri arzătoare retrosternale, dereglări de înghiţire, vomă, în cazuri severe bolnavii slăbesc până la caşexie.

Profilaxia şi tratamentul esofagitei de reflux. În lipsa posibilităţii de a renunţa la administrarea preparatului care provoacă esofagită sau fenomene de reflux, trebuie redusă acţiunea iritantă (lezantă) a conţinutului gastric asupra mucoasei esofagiene. Trebuie corectat regimul alimentar, volumul de alimente şi orele meselor, în particular, nu vor fi luate mesele înainte de somn. Bolnavul trebuie să doarmă pe un pat cu capătul ridicat. Din raţia alimentară se exclud

sucurile de fructe acidulate, produsele care cresc formarea gazelor, reduc tonusul sfincterului esofagian inferior (ceapă, usturoi, piper). Nu se recomandă consumul de alimente grase, ciocolată, cafea, care, de asemenea, scad tonusul sfincterului esofagian inferior și încetinesc golirea stomacului. Bolnavii trebuie să excludă mesele excesive, pentru că sporirea conținutului gastric crește considerabil frecvența relaxării spontane a sfincterului esofagian inferior și, respectiv, a refluxului; să renunțe la vicii – fumat și consumul de alcool; să nu poarte centuri strânse.

Farmacoterapia esofagitei de reflux. Dacă refluxul este puțin pronunțat, ne putem limita cu antiacide (almagel, maalox, rennie, fosfalugel etc.). Antiacidele se administrează la 45-60 min. după mese și pe noapte. În pirozis persistent și puternic, dureri retrosternale, mai ales, în afecțiunile eroziv-ulceroase ale mucoasei esofagiene, la antiacide se adaugă (sau se prescriu în locul acestora) H_2-histaminoblocante (ranitidină între 450 și 600 mg/zi sau famotidină între 40 și 80 mg/zi) ori inhibitori ai pompei protonice (H+, K+-ATP-ază): 20-40 mg/zi, omeprazol în funcție de severitatea evoluției, 30 mg de lansoprazol, 40 mg de pantoprazol – toate o dată în zi înainte de mese, cu o cantitate mică de apă. Este oportună prescrierea de prokinetice care normalizează tonusul sfincterului esofagian inferior, îmbunătățesc clearance-ul digestiv și golirea stomacului; metoclopramid (reglan, cerucal) sau domperidon (motilium) – ambele preparate câte 10 mg de 3-4 ori pe zi cu 15-20 de minute înainte de mese, dacă este necesar, suplimentar 10 mg (un comprimat) pe noapte. Administrarea prokineticelor (în prezent se acordă preferință motiliumului) este justificată patogenetic și trebuie să facă parte din terapia complexă a esofagitei de reflux.

c) LEZIUNILE MEDICAMENTOASE ALE STOMACULUI ȘI DUODENULUI

Afecțiunile medicamentoase survin atât după acțiunea directă asupra mucoasei gastrice și duodenale, cât și după administrarea parenterală a medicamentelor; are loc transportul hematogen și limfogen al factorului dăunător în vasele stomacului și pătrunderea ulterioară a medicamentului în mucoasa gastrică cu afectarea ulterioară a acesteia. Patogenetic, aceasta se manifestă prin dereglarea funcției secretoare și protectoare a mucoasei gastrice, a vascularizării și a altor funcții.

Între afecțiunile tractului gastrointestinal, cele mai frecvente sunt gastritele, afecțiunile erozive și ulceroase ale stomacului și duodenului.

După frecvență, primul loc revine glucocorticosteroizilor (GCS) și AINS. Primele raportări despre posibilitatea de formare a ulcerelor peptice pe fundalul tratamentului cu glucocorticosteroizi au apărut încă în anul 1950. Studiile au depistat eroziuni, hemoragii gastrice, ulcerații cu perforație la 7-31% dintre bolnavi. Datele obținute demonstrau că, la administrarea GCS, leziunile ulceroase ale TGI se dezvoltă mai des decât la administrarea AINS și în ulcerul propriu-zis.

După gradul de risc al dezvoltării ulcerelor steroide, medicamentele se situează în ordinea următoare: prednison și prednisolon → hidrocortizon → triamcinolon → dexametazon. În 27,7% din cazuri, afecțiunile medicamentoase se complică prin perforația ulcerelor, iar în 33,8% – prin hemoragii masive. În cazuri izolate afecțiunile medicamentoase induse de hidrocortizon se manifestă prin ulcere gastrice multiple. Perforația intestinului subțire se întâlnește foarte rar. Frecvența ulcerațiilor nu depinde de dozele de GCS, ci este determinată de caracterul maladiei în care acestea sunt prescrise. Diferența datelor statistice privind apariția ulcerelor în funcție de doze se explică, în principiu, prin faptul că 1/3 dintre bolnavi au avut în

anamneză ulcere, încă înaintea tratamentului cu GCS. În tratamentul artritei reumatoide ulcerele duodenale și gastrice se întâlnesc de 2 ori mai des decât în tratamentul artritei nereumatoide. S-a constatat că în tratamentul maladiilor sistemice ale țesutului conjunctiv, acțiunea ulcerigenă a terapiei complexe, care include GCS, se raportează mai des decât în altă patologie. Același lucru se referă și la complicațiile în tratamentul colitei ulceroase nespecifice. Durata tratamentului este mult mai importantă decât doza medicamentului. La creșterea duratei tratamentului cu GCS sunt întâlnite mai frecvent ulcerele care se manifestă prin hemoragii masive. Se cunoaște, de asemenea, că gastropatiile sunt mai pronunțate la administrarea perorală a GCS decât la cea intravenoasă.

Dezvoltarea gastropatiilor sub influența GCS este condiționată, probabil, de 3 factori principali: primul – intensificarea secreției de suc gastric și de acid clorhidric, al doilea – din cauza acțiunii catabolice a GCS, a suprimării proceselor de regenerare a mucoasei gastrice și duodenale, și al treilea factor – afectarea stratului mucos-bicarbonatic, care acoperă mucoasa gastrică.

De asemenea, s-a menționat că ulcerele gastrice se localizează nu numai în stomac (mai frecvent pe curbura mare), dar și în duoden cu raportul de 2:1. Steroizii determină proliferarea celulelor parietale și creșterea sensibilității acestora la stimulatorii alimentari fiziologici obișnuiți, eliberarea de histamină din celule și, ca urmare – stimularea funcției secretoare a celulelor parietale. La bolnavii cu ulcer prescrierea eronată chiar și a unor doze mici de hormoni conduce la creșterea secreției de acid clorhidric și, ca urmare, la acutizarea maladiei de bază – a ulcerului. Prednisolonul stimulează formarea acidului clorhidric liber în primele 30-40 de zile de tratament, după care secreția acestuia se normalizează, iar eliminarea pepsinei rămâne crescută și activitatea succinatdehidrogenazei – intensificată, fapt ce provoacă repetat creșterea secreției de acid clorhidric. În calitate de factor suplimentar în dezvoltarea ulcerului gastroduodenal servește stresul.

Ulcerele apar mai frecvent la bărbați decât la femei. Particularitatea acestor ulcere este numărul mic de simptome, deseori evoluția lor fiind latentă sau asimptomatică. Acuzele de pirozis, senzația de greutate și durere în regiunea epigastrică sau a rebordului costal drept, uneori diareea sunt mai slabe decât în caz de ulcer. Diagnosticul, deseori, este stabilit numai la dezvoltarea complicației: hemoragie sau perforație („ca din senin"). Tabloul clinic al perforației, de asemenea, este atipic: lipsește încordarea musculară de protecție, este diminată intensitatea sindromului algic, nu întotdeauna se depistează leucocitoza. Durerile în regiunea gastrică, de obicei, sunt moderate și se manifestă spontan. Unii autori acordă o importanță diagnostică durerilor apărute în timpul tușeului rectal.

Radiologic, ulcerele steroide sunt similare cu ulcerele spontane obișnuite, fără deformarea bulbului duodenal. Aspectul lor are un contur clar, sunt de dimensiuni mari, largi, profunde; valul periulceros, precum și pliurile situate radial în jurul ulcerului nu se determină. Alt tip de ulcere sunt mici, rotunjite, amintind de un nasture de cămașă. Uneori ulcerele se întâlnesc sub formă de făclie înguste și profunde. Acestea sunt complicate deseori prin perforație. Al patrulea tip reprezintă multiple ulcere mici, care rareori sunt identificate. Al cincilea tip de ulcere constituie ulcerații pe curbura mare a stomacului, formare de aderențe cu intestinul subțire sau colonul transversal, penetrații, perforații, fistule.

După suspendarea GCS, ulcerele dispar relativ rapid în 2-3 săptămâni. Totodată, terapia antiulceroasă clasică nu este necesară. După cicatrizarea ulcerelor se depistează deformarea și scleroza peretelui pe locul ulcerului. Recidivele în același loc, unde au fost ulcerele, sunt exclusiv de rare, ceea ce constituie o altă particularitate a ulcerelor corticosteroide.

La apariția unor astfel de ulcere, GCS trebuie suspendate imediat. Numai în cazuri de tratament după indicații vitale, doza de hormoni se reduce și se adaugă preparate prostaglandine, antisecre-

toare, antiacide. Este necesară utilizarea preparatelor, care restituie prostaglandinele în mucoasa gastrică sau care inhibă secreția de acid clorhidric (blocante ale receptorilor H_2-histaminici – nizatidină, ranitidină, famotidină etc., mai rar M-colinoblocante selective – pirenzepină (gastrozepină) etc.) și antiacide moderne (almagel, maalox, rennie, fosfalugel etc.). Aceste medicamente contribuie la epitelizarea ulcerelor.

La administrarea îndelungată a GCS, bolnavii trebuie supuși endoscopiei profilactice a stomacului și duodenului. Prescrierea de prostaglandine, antiacide și preparate antisecretoare este oportună chiar dacă semnele de afecțiuni medicamentoase lipsesc.

Un alt grup de medicamente care provoacă frecvent gastro- și duodenopatii sunt AINS, pe care le administrează zilnic circa 300 mil. de persoane în întreaga lume. AINS și analgezicele neopioide sunt remediile cel mai des folosite în tratamentul maladiilor reumatoide, osteoartrozei deformante, gutei, neuralgiilor și mialgiilor, osteocondrozei coloanei vertebrale, stărilor febrile de natură infecțios-inflamatoare, cefaleelor și durerilor dentare. Preparatele respective sunt administrate de 20-40% dintre persoanele vârstnice, totodată 6% dintre acestea le folosesc timp de peste 9 luni pe an. În Marea Britanie, SUA, Canada, Australia și alte țări, 10-20% dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani administrează regulat AINS și analgezice neopioide. Creșterea consumului de AINS a condus la creșterea incidenței afecțiunilor mucoasei gastrice și duodenale, care au fost denumite gastro- și duodenopatii. Acestea se depistează la aproximativ 70% dintre bolnavii care folosesc sistematic AINS pe parcursul a 6 săptămâni și mai mult. În SUA se înregistrează anual 70 000 de cazuri de spitalizare și peste 7000 de decese legate de administrarea AINS.

Ulcerele gastroduodenale apar la 20-25% dintre bolnavii care administrează regulat AINS, iar eroziunile mucoasei gastrice și duodenale – la peste 50% dintre pacienți. Riscul de dezvoltare a unor astfel

de complicații se menține pe parcursul unei perioade cuprinse între câteva săptămâni și câteva luni după întreruperea tratamentului.

Gastropatiile medicamentoase sunt depistate la aproximativ 70% dintre bolnavii care administrează sistematic AINS pe parcursul a 6 săptămâni și mai mult. Administrarea de AINS pe fundal de afecțiuni eroziv-ulceroase ale mucoasei gastrice și duodenale în 40% din cazuri este complicată prin hemoragie (melenă sau vomă cu conținut de tipul zațului de cafea) și depinde de preparat, de doza acestuia și durata administrării.

În mod subiectiv, gastropatiile se manifestă prin sindrom dispeptic (grețuri, uneori vomă, senzație de greutate și dureri în regiunea epigastrică și sub rebordul costal drept, balonare abdominală, anorexie etc.). Ulcerele provocate de administrarea AINS, spre deosebire de cele apărute spontan (ulcerul peptic), cel mai des sunt asimptomatice. Diagnosticul în multe cazuri este stabilit în timpul fibrogastroduodenoscopiei. În timpul endoscopiei se constată hiperemie, edem, micro-hemoragii, eroziuni, sunt posibile ulcerații, localizate cel mai des în regiunea antrală, mai rar – în corpul stomacului și duoden. Eroziunile și ulcerele gastroduodenale pot să apară chiar și la administrarea unor doze mici de aspirină (sub 300 mg/zi) în calitate de antiagregant. Modificarea formei medicamentoase a preparatului (preparate enterosolubile, forme de acid acetilsalicilic care se dizolvă rapid), precum și a metodei de administrare (trecerea la calea rectală și cea parenterală), nu reduc semnificativ frecvența afecțiunilor TGI.

Factorii de risc al apariției gastro- și duodenopatiilor în tratamentul cu AINS includ:

- vârsta înaintată (frecvența spitalizărilor persoanelor vârstnice cu complicații provocate de administrarea AINS este de 4 ori mai mare decât a bolnavilor de vârstă tânără și medie;
- prezența gastritei sau a ulcerului în anamneză, asociată cu vârsta înaintată (crește de 14-17 ori probabilitatea complicațiilor în raport cu grupul de control);

- fumatul;
- consumul de alcool;
- administrarea anticoagulantelor;
- maladiile asociate (în particular, ale sistemului cardiovascular, ale ficatului);
- un grad considerabil de pierdere a activității fizice;
- gastro- și duodenopatiile se atestă mai des la femei și se localizează preponderent în segmentul antral și cel prepiloric ale stomacului.

Gastropatia determinată de AINS poate fi intensificată de preparate anticolinergice, antidepresive, spasmolitice, anticoagulante.

Riscul de apariție a gastropatiilor depinde nu atât de doza de preparat, cât de structura acestuia. La pacienții cu vârsta peste 60 de ani, care administrează AINS în doze de 1,5 mai mari decât cele standard, riscul de dezvoltare a afecțiunilor eroziv-ulceroase crește de 2,8 ori, iar la depășirea dozei de 3 ori – acesta crește de 8 ori.

Pe baza evaluării complexe a acțiunii gastropatice a AINS, care ia în calcul numărul și gradul de manifestare a efectelor adverse (grețuri, pirozis, dureri sub rebordul costal, vomă, diaree, anorexie etc.), numărul de zile în staționar al pacienților cu afecțiuni eroziv-ulceroase ale mucoasei gastrice, s-a menționat că cel mai mare efect ulcerigen au medicamentele: salsalat, indometacină, ketoprofen, piroxicam, fenoprofen, iar cel mai mic – acidul acetilsalicilic, diclofenac, ibuprofen, sulindac. Riscul comparativ de apariție a afecțiunilor eroziv-ulceroase (indicele de toxicitate gastrointestinală) la administrarea diferitor AINS este prezentat în tabel.

La administrarea concomitentă a AINS, care inhibă activitatea citocromului P-450 în ficat, și a anticoagulantelor (warfarină etc.), metabolizarea celor din urmă se încetinește, mai ales, la bolnavii vârstnici, în alimentație insuficientă, în hipoproteinemie.

Patogeneza dezvoltării gastropatiilor la administrarea AINS este legată, în primul rând, de mecanismul de acțiune antiinflamator al acestora: ca rezultat al inhibării enzimei, COX se inhibă producția de prostaglandine și de prostaciclină în mucoasa gastrică. COX are doi izomeri: COX-1 și COX-2. Activarea COX-1 conduce la formarea prostaglandinelor (PG) – PGE1 și PGE2, și a prostaciclinei, care participă la reglarea producției stratului mucos-bicarbonatic, reglarea vascularizării peretelui gastric și duodenal, adică a efectului citoprotector. PGE în mucoasa gastrică inhibă secreția de suc gastric, de acid clorhidric și pepsină, inclusiv provocată de pentagastrină. Producția de COX-2 este indusă de mediatorii inflamației. Acțiunea antiinflamatoare a AINS este condiționată de suprimarea COX-2, iar efectele nedorite depind de inhibiția COX-1. Suprimând sinteza de prostaglandine, AINS reduc pH-ul sucului gastric, deregleaza procesele de formare a mucopolizaharidelor protectoare, micșorează procesele reparative din mucoasa gastrică, cresc separarea epiteliului acesteia. Micșorarea sintezei de PG conduce la micșorarea AMPc intracelular și la scăderea formării energiei, ca urmare se deregleaza microcirculația în mucoasa gastrică. Totodată, se inhibă biosinteza fosfolipidelor și a glicolipidelor, stimulată de PG, fapt care micșorează rezistența mucoasei gastrice la acțiunea factorilor agresivi.

Capacitatea diferită de a provoca gastropatie medicamentoasă în prezent este explicată prin inhibarea inegală a COX-1 și COX-2. Într-o măsură mai mare activitatea COX-2 și în una mai mică – a COX-1 este suprimată de naproxen, diclofenac și ibuprofen, iar indometacina și piroxicamul inhibă mai mult activitatea COX-1 și mai puțin – cea a COX-2. În ultimii ani, au fost create AINS noi, care inhibă COX-1 mult mai slab (nabumeton, etodolac, meloxicam și nimesulid) și, practic, inhibă selectiv activitatea COX-2 (celecoxib și rofecoxib), acestea fiind mai inofensive. Aceasta este deja o clasă nouă de AINS și poate fi considerată o perspectivă bună în crearea de

AINS puţin toxice – medicamente care eliberează oxid de azot (NO). NO, menţinând fluxul sanguin gastrointestinal şi inhibând adeziunea şi activarea neutrofilelor, împiedică manifestarea acţiunii ulcerigene a AINS. Un preparat cu acţiune similară este nitrofenacul (diclofenac, îmbogăţit cu donator de NO).

AINS în diferite ţesuturi stimulează formarea complementului, a citokinelor care contribuie la adeziunea leucocitelor neutrofile cu formarea în vasele mucoaselor a trombilor „albi" care provoacă ocluziunea acestora şi dereglarea microcirculaţiei.

Un rol important în patogeneza gastropatiilor provocate de AINS este atribuit modificării oxidării peroxide a lipidelor, radicalilor liberi care se eliberează din lanţurile respiratorii ale neutrofilelor aderate. Produsele de oxidare a radicalilor liberi, formate ca rezultat al acţiunii toxice a AINS, pot distruge mucopolizaharidele, pot participa la afectarea mucoasei gastrice. AINS pot inhiba lipooxigenaza şi, respectiv, sinteza leucotrienelor, ceea ce conduce la micşorarea cantităţii de mucus care protejează mucoasa gastrică.

Indometacina poate activa mediat carboanhidraza (fiind un antagonist al inhibitorilor de carboanhidrază), ceea ce determină creşterea secreţiei de acid clorhidric. Indometacina poate provoca apoptoza celulelor epiteliale ale mucoasei gastrice, fapt mediat, posibil, de creşterea conţinutului de endotelină-1 al mucoasei şi de dezvoltarea dereglărilor microcirculatorii. Nu există deocamdată o evaluare univocă a rolului *Helicobacter pylori* în dezvoltarea gastro- şi duodenopatiilor provocate de AINS. Se consideră că, în apariţia afecţiunilor ulceroase ale mucoasei duodenale, *H.pylori* are un rol decisiv administrarea AINS joacă un rol nesemnificativ, dar în afecţiunile ulceroase ale stomacului ar trebui să vorbim despre sinergismul acestor factori patogenetici.

Indicele de toxicitate gastrointestinală a diferitor AINS, calculat în baza datelor ARAMIS (după [Singh G., Ramey R., 1998])

Preparatul	Numărul de bolnavi	Indicele de toxicitate
Salsalat	187	0,81
Ibuprofen	577	1,13
Acid acetilsalicilic	1521	1,18
Sulindac	562	1,68
Diclofenac	415	1,81
Naproxen	1062	1,91
Tolmetină	243	2,02
Piroxicam	814	2,03
Fenoprofen	158	2,35
Indometacină	418	2,39
Chetoprofen	259	2,65
Meclofenomat	165	3,91

Indicele relativ al apariției afecțiunilor eroziv-ulceroase la administrarea diferitor AINS (datele meta-analizei după [Rodrigues G., 1998])

Preparatul	Numărul de lucrări, luate pentru meta-analiză	Riscul relativ
Ibuprofen	11	1,0
Diclofenac	8	2,3
Diflunizad	2	3,5
Fenoprofen	2	3,5

Acid acetilsalicilic	6	4,8
Sulindac	5	6,0
Naproxen	10	7,0
Indometacină	11	8,0
Piroxicam	10	9,0
Ketoprofen	7	10,3
Tolmetină	2	11,0
Azapropazonă	2	11,7

După suspendarea AINS, mai frecvent se atestă dezvoltarea inversă a simptomelor de duodeno-, gastro- şi esofagopatii. Dacă sindromul dispeptic se menţine, fapt legat deseori de asocierea *H.pylori*, apare necesitatea prescrierii terapiei antimicrobiene.

La prescrierea AINS şi alegerea preparatului concret, trebuie luaţi în calcul toţi factorii de risc. Pentru administrarea îndelungată, se recomandă administrarea unor preparate minim ulcerigene (ibuprofen, meloxicam etc.) sau înlocuirea AINS cu paracetamol, care nu influenţează metabolismul acidului arahidonic în organele TGI. Dacă s-au depistat gastropatii cauzate de administrarea AINS, este raţională suspendarea preparatului antiinflamator (dacă condiţiile permit).

La mulţi bolnavi nu se reuşeşte întreruperea administrării AINS din cauza riscului înalt de acutizare a maladiei pentru care a fost prescris tratamentul (boală reumatică etc.). În astfel de cazuri se prescrie terapia, de regulă, cu preparate din trei grupuri principale:

- analogi sintetici ai prostaglandinelor (misoprostol);
- H_2-histaminoblocante;
- blocantele H^+, K^+-ATP-azei (inhibitori ai pompei protonice).

Având în vedere rolul important al inhibiţiei sintezei de prostaglandine al AINS în dezvoltarea gastropatiilor, utilizarea prosta-

glandinelor sintetice poate fi considerată justificată. Totuşi utilizarea analogilor prostaglandinelor în scopul tratamentului sau profilaxiei complicaţiilor gastrointestinale eroziv-ulceroase, determinate de administrarea AINS, este limitată din cauza frecvenţei comparativ înalte a efectelor adverse (în particular, diaree) şi costului înalt al acestei terapii.

Eficienţa H_2 -histaminoblocantelor în afectarea eroziv-ulceroasă cu AINS este apreciată neunivoc. În prezent, inhibitorii pompei protonice pot fi consideraţi preparatele cele mai eficiente în tratamentul afecţiunilor eroziv-ulceroase, legate de utilizarea AINS. Evaluarea comparativă a eficienţei la utilizarea omeprazolului în doze de 20 şi 40 mg/zi, a ranitidinei în doza de 150 mg/zi şi misoprostolului în doza de 400 µg de 4 ori pe zi în tratamentul bolnavilor cu ulcere gastrice şi duodenale, precum şi cu multiple eroziuni legate de tratamentul cu AINS, a demonstrat, că frecvenţa cicatrizării ulcerelor gastrice după 8 săptămâni în aceste grupuri a constituit, respectiv, 83, 82, 64 şi 74%, iar a ulcerelor duodenale – 93, 88, 79 şi 79%. Aceste date le-au permis autorilor să considere că preparatul cel mai eficient în tratamentul afecţiunilor eroziv-ulceroase ale stomacului şi duodenului este omeprazolul în doza de 20 mg/zi.

Comparativ cu placebo, utilizarea omeprazolului în doza de 20 mg/zi pe parcursul a 3 luni de 4 ori micşora riscul de dezvoltare a ulcerelor gastroduodenale la administrarea AINS. Totuşi, pe fundalul terapiei cu omeprazol, în cazuri izolate, la fibrogastroduodenoscopie se depistează hiperemie difuză şi edemaţierea mucoasei gastrice, eroziuni, iar în bioptatul segmentului antral – un limfom difuz. Dacă această complicaţie a terapiei farmacologice cu omeprazol nu este depistată la timp, se pot forma ulcere limfomatoase care se cicatrizează spontan după suspendarea preparatului. Astfel, terapia îndelungată cu omeprazol şi cu alţi inhibitori ai pompei protonice trebuie să fie însoţită de o prudenţă clinică cu efectuarea multiplă a endoscopiei şi biopsiei.

Prescrierea profilactică de preparate antiulceroase le este indicată bolnavilor care administrează AINS un timp îndelungat şi prezintă un risc sporit de dezvoltare a afecţiunilor eroziv-ulceroase gastroduodenale: omeprazol în doza de 20 mg/zi; saitotec (care conţine prostaglandina sintetică E1 – misoprostol) în doza de 100-200 µg de 4 ori pe zi, blocanţi ai receptorilor H_2-histaminergici: ranitidină câte 150 mg de 2 ori pe zi sau famotidină câte 20 mg de 2 ori pe zi. O astfel de abordare pentru administrarea AINS poate să reducă riscul apariţiei gastropatiilor (eroziuni, ulcere, hemoragii gastroduodenale). Dacă bolnavul prezintă factori de risc şi este necesară administrarea pe termen scurt (timp de câteva zile) de analgezice şi antipiretice, este raţională prescrierea paracetamolului, care nu exercită o acţiune nefavorabilă asupra mucoasei gastrice şi duodenale. Riscul acţiunii ulcerigene poate fi micşorat datorită utilizării combinate a paracetamolului şi AINS, atunci când doza celor din urmă în tratamentul maladiilor reumatice poate fi redusă considerabil.

Alcaloizii de rauwolfia (raunatină, rezerpină etc.) sunt o cauză mai rară a formării ulcerelor medicamentoase gastrice, duodenale şi a hemoragiilor, acestea mai frecvent provoacă acutizarea ulcerului. Ulcerele se formează mai des la bărbaţi cu vârsta de 17-34 de ani, mai frecvent în duoden. Ulcerele pot să apară chiar în a 3-a zi de tratament cu rezerpină. După evoluţia clinică pot fi acute şi subacute. Acest tip de ulcere sângerează mai des decât în boala ulceroasă. Hemoragiile sunt posibile peste câteva zile după debutul tratamentului cu rezerpină, mai rar – cu raunatină. În stomac au loc modificări de două tipuri: 1) ulcere hemoragice, 2) modificări hiperplastice. Mecanismul de formare a acestora rămâne neelucidat. Se cunoaşte doar că rezerpina exercită un efect colinomimetic şi, ca urmare a acestui fapt, creşte producţia de suc gastric şi de acid clorhidric. În afară de aceasta, rezerpina poate să contribuie la eliberarea din depourile ţesuturilor a serotoninei (până la 80%), catecolaminelor şi histaminei. Se produce aşa-numita eliminare de histamină din celulele mucoasei

gastrice, degranularea celulelor mastocite, inhibiția mitozei celulare. Rezerpina și derivatele acesteia stimulează secreția gastrică, probabil, ca urmare a activării hipotalamusului, apoi a substanței corticale a suprarenalelor, eliberând, în primul rând, serotonina, precum și histamina, catecolaminele și alte amine biogene.

Sulfanilamidele deseori provoacă gastrite erozive și hemoragii. Clinic, această complicație a terapiei farmacologice evoluează cu senzație de greutate în regiunea epigastrică, dureri, grețuri, vomă și anorexie. Acțiunea locală excitantă a sulfanilamidelor asupra mucoasei gastrice nu poate fi pusă la îndoială. Antibioticele (mai des aureomicina și tetraciclina, mai rar – eritromicina) exercită o acțiune directă asupra mucoasei gastrice, pot provoca dezvoltarea gastritelor catarale, erozive, hemoragii. Hemoragiile pot determina uneori o anemie acută. Ulcerațiile pot fi singulare și multiple. Gastrita ulceroasă se dezvoltă din primele zile de tratament sau după câteva luni de evoluție asimptomatică. Utilizarea vitaminelor cu scop de profilaxie a afecțiunilor medicamentoase nu oferă rezultate. Afecțiunile micotice ale stomacului sunt extrem de rare.

Preparatele tuberculostatice (acid para-aminosalicilic, izoniazidă etc.) pot fi cauza dezvoltării gastritei hiperacide cronice sau a ulcerului gastric și duodenal. Streptomicina poate provoca simptome generale de sindrom dispeptic: grețuri, dureri în regiunea epigastrică și sub rebordul costal drept, constipații.

Deseori, complicațiile sub formă de hemoragii gastrointestinale apar la administrarea anticoagulantelor. Se cunosc hemoragii letale, apărute pe fundalul administrării heparinei și anticoagulantelor cu acțiune indirectă. Riscul apariției hemoragiilor gastrointestinale crește la utilizarea combinată a cumarinelor și antibioticelor, anticoagulantelor și glucocorticosteroizilor, anticoagulantelor cu acțiune directă și indirectă, antiinflamatoarelor nesteroidiene etc. Unele antibiotice (levomicetină, neomicină, clortetraciclină) deregleazā sinteza vitaminei K, precum și reduc nivelul de protrom-

bină și al factorului IX de coagulare a sângelui. Hemoragiile pot fi determinate de acțiunea toxică a medicamentelor asupra vaselor și de permeabilitatea sporită a acestora. Hemoragiile se atestă, de asemenea, în intestin și în cavitatea abdominală. Una dintre manifestările gastropatiilor medicamentoase poate fi gastrita de reflux, care se observă mai frecvent la administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene, a glucocorticosteroizilor, la abuzul de alcool. Clinic, se manifestă sindromul dispeptic, prin dureri și senzația de greutate sub rebordul costal în timpul meselor sau imediat după mese, acuze de greţuri, pirozis, uneori vomă. Profilaxia și tratamentul gastritei de reflux nu se deosebesc de cele în caz de esofagită de reflux.

Sindromul dispeptic însoțește, practic, constant manifestarea acțiunii negative a medicamentelor asupra sistemului digestiv.

d) LEZIUNILE MEDICAMENTOASE ALE INTESTINULUI

Afecțiunile medicamentoase ale intestinului (AMI) reprezintă complicații frecvente ale farmacoterapiei, care pot fi determinate de acțiunea toxică directă:

- asupra mucoasei intestinale (structurii și funcției, stratului mucos protector al acesteia);
- asupra motilității (activității de propulsare);
- asupra digestiei intestinale parietale și transportului de substanțe nutritive și alte substanțe;
- asupra secreției de lichid în lumenul intestinal și reabsorbției;
- asupra microflorei intestinale.

Mucoasa intestinală are bariere pre- și postepiteliale exterioare, care constituie prima linie de protecție, iar, împreună cu bariera interioară, a doua linie de protecție.

Mucoasa, imunoglobulinele și microflora saprofită constituie protecția preepitelială. Mucusul, care acoperă toată suprafața inte-

rioară a intestinului, reprezintă un gel format din polimeri glicoproteici care aderă la suprafața celulelor epiteliale. Fiind legate temeinic de glicoproteinele mucusului, IgA, IgA_2 se opun adeziunii celulelor bacteriene. Alte componente ale mucusului pot spori rezistența primei linii de protecție. Aceasta se referă la lizozim, care, interacționând cu glicoproteinele mucusului, efectuează liza celulelor bacteriene, precum și la lactoferină, care manifestă proprietăți bacteriostatice.

Stratul de mucus, IgA secretoare și flora saprofită, care ocupă proeminențele formate de enterocite, protejează mucoasa împotriva deshidratării macromoleculelor, agresiunii fizice și chimice, precum și a atacurilor microorganismelor, toxinelor bacteriene și paraziților.

Astfel, funcția protectoare a stratului parietal al intestinului subțire se manifestă prin protecția epiteliului împotriva acțiunii lezante a alimentelor și a factorilor agresivi din lumenul intestinal (inclusiv a medicamentelor și metaboliților acestora). Medicamentele, care influențează structura și funcțiile stratului de mucus, pot influența, de asemenea, gradul de hidroliză și transportul de substanțe prin acest strat, determinând în multe cazuri dezvoltarea stărilor patologice în intestinul subțire și cel gros.

Circulația sanguină, care formează bariera postepitelială a primei linii de protecție și rețeaua densă de capilare, de asemenea, joacă un rol important în protecția mucoasei. Glicocalixul, care reprezintă a doua linie a apărării interioare și care acoperă microcilii celulelor epiteliale, constituie bariera de absorbție a dizaharidelor și a altor substanțe nutritive și este rezistent la acțiunea numeroaselor substanțe chimice, inclusiv la enzimele proteolitice.

În peretele intestinal au loc sinteza și excreția permanentă de prostaglandine E, F, I, care participă la protecția exterioară, cresc producția și excreția de mucus și stimulează circulația sanguină. De asemenea, ele intensifică metabolismul energetic în celulele epiteliale și stimulează regenerarea acestora. Encefalinele fortifică pro-

tecția exterioară: acestea acționează asupra sfincterelor precapilare, intensificând curentul sanguin în mucoasă și transportul de oxigen. Secretina, enteroglucina, gastrina și factorii de creștere, ca și factorul de creștere epidermal, intensifică factorul de protecție interior. Compușii sulfhidrili leagă radicalii liberi (superoxid-anionul, hidroperoxidul și hidroxid-ionul). Analogic cu acțiunea lor în stomac, aceștia întăresc protecția exterioară a intestinului.

Bariera mucoasă intestinală poate fi lezată la utilizarea medicamentelor (de exemplu, AINS), în dereglările microflorei intestinale (sub influența antibioticelor etc.), totodată, se deregleazā funcțiile de protecție (mecanică și chimică), de tampon, digestivă și de transport ale acesteia.

Majoritatea AINS (acidul acetilsalicilic, diclofenacul, ibuprofenul, indometacina, naproxenul etc.), dereglând sinteza prostaglandinelor, lezează mucoasa intestinală, provocând ruperea acesteia datorită micșorării sintezei și secreției de mucus, de asemenea, provoacă edemul vaselor.

AINS diminuează și a doua linie de protecție, provocând ruperea glicocalixului, lezarea membranelor bazale și apicale ale epiteliului, descuamarea lui sporită, permeabilitatea crescută a mucoasei, formarea defectelor, ulcerelor, necroză și perforație.

Astfel, într-un experiment, administrarea unică de fenilbutazonă la șobolani în doza de 400 mg la 1 kg de masă corporală provoacă eroziuni ale mucoasei intestinului subțire, necroze superficiale și ulcere severe, care conduc la perforație și peritonită, provocând decesul animalelor experimentale.

Afecțiuni medicamentoase ale intestinului subțire se cunosc și după administrarea îndelungată a indometacinei (metindolului), cu dezvoltarea ulcerațiilor, hemoragiilor, stricturii și ocluziei. Aceasta se determină mai des la bolnavii cu artrită reumatoidă, reumatism și alte maladii sistemice ale țesutului conjunctiv; tot la aceștia este posibilă apariția infarctului de mezou sau intestin.

La baza patogeniei ulcerelor provocate de indometacină, stă tromboza vaselor intestinale.

O lezare analogică a mucoasei intestinale este provocată de glucocorticosteroizi. Tratamentul îndelungat cu aceste preparate poate determina dezvoltarea colitei ulcero-hemoragice, preponderent la bolnavii cu maladii intestinale preexistente, dar această afecţiune medicamentoasă se întâlneşte de 2 ori mai rar decât afectarea medicamentoasă a stomacului.

Cortizonul poate stimula acutizarea amebiazei cu evoluţie trenantă. Reacţiile toxice cu sindrom de enterocolită medicamentoasă mai frecvent sunt o consecinţă a terapiei cu hormoni sexuali, care decurge cu senzaţie de greutate şi dureri în abdomen, meteorism, mai rar – numai cu diaree. Patogenetic se determină arterita proliferativă a vaselor peretelui intestinal.

Medicamentele care conţin atomi de metale grele: mercur, argint, aur, bismut, taliu, iod pot determina dezvoltarea colitelor. Preparatele ce conţin aur şi bismut pot provoca colite care regresează după suspendarea medicamentelor. Orice segment al TGI poate fi afectat. Enterocolita „de aur" a fost descrisă după 9 ani de la începutul utilizării sărurilor de aur în terapie; femeile suferă de această afecţiune mai des decât bărbaţii (raportul fiind de 6:1).

Histologic, în stadiul incipient de dezvoltare a afecţiunilor medicamentoase, se depistează infiltrate de eozinofile, iar patogenetic şi clinic – simptome de reacţii alergice. Complicaţiile farmacoterapiei se pot dezvolta la un tratament îndelungat (peste 10 săpt.) cu aur în doza de 500 mg la o cură. Apar prurit, dureri în gât, erupţii cutanate, vomă şi diaree care se intensifică treptat, temperatura corpului se ridică până la 38°C, apare tahicardie, în sânge se determină eozinofilie, hipokaliemie. În acest răstimp, în criptele intestinului subţire pot să apară abcese. Tratamentul cu GCS este ineficient.

Colitele iatrogene sunt posibile la utilizarea îndelungată a laxativelor: aloe, cruşin, derivaţi ai antrachinonei şi fenolftaleinei. Colita,

provocată de administrarea sistematică de laxative, poate fi însoțită de diaree cu deshidratare, hipokaliemie, pierdere de sodiu, sindromul malabsorbției, osteomalacie, enteropatie exsudativă. Abuzul de laxative provoacă melanoza – întunecarea până la negru a mucoasei intestinului gros, dar această pigmentație nu este periculoasă și nu are semnificație practică sau prognostică, inclusiv pentru cancer.

Afecțiunile intestinale se pot dezvolta după utilizarea îndelungată a unor contraceptive perorale. În prezent, acestea se întâlnesc mai des decât sunt diagnosticate. Se dezvoltă tabloul clinic de colită ischemică cu tromboza vaselor mezoului: apar dureri abdominale spastice acute, scaun lichid frecvent cu striuri de sânge. Indicii sângelui periferic rămân nemodificați. La irigoscopie, sigmoscopie se depistează spasmul intestinului gros, hiperemia și sângerarea mucoasei.

Printre afecțiunile medicamentoase ale intestinului gros, în ultima perioadă o atenție mai mare se acordă consecințelor administrării îndelungate a neurolepticelor. A fost descrisă colita necrotică după administrarea asociată a haloperidolului cu săruri de litiu. Ca urmare a acțiunii colinolitice (de genul atropinei) a neurolepticelor, se poate dezvolta ocluzia intestinală, iar necroza peretelui intestinal – ca urmare a ischemiei. Maladia debutează cu apariția constipației și a unor dureri acute în abdomen și poate progresa până la dezvoltarea șocului algic.

Tratamentul constă în suspendarea imediată a neurolepticelor, corectarea dereglărilor hidro-electrolitice, prescrierea terapiei cu antibiotice, a substituenților de sânge, reopoliglucinei.

Afecțiunile medicamentoase ale intestinului subțire sunt depistate preponderent sub formă de afecțiuni medicamentoase toxice. Astfel de proprietăți sunt specifice unor antibiotice: neomicină, canamicină, penicilină, levomicetină, tetracicline etc. Fiecare dintre acestea poate provoca steatoree. La administrarea îndelungată a unuia dintre antibioticele menționate și, într-o măsură mai mare,

la utilizarea a două antibiotice, se dezvoltă diferite tipuri de enteropatii dizaharide ca urmare a suprimării dizaharidazei. Din acest motiv, la consumul de glucide la bolnavi apare simptomul de diaree. Se poate determina atrofia parţială şi subtotală a mucoasei intestinale, însoţită clinic de anorexie, greţuri şi deseori – vomă. Apare steatoree, enteropatie glutenică sub formă de scaun lichid spumos cu reacţie acidă. Starea generală a bolnavilor rămâne pe deplin satisfăcătoare.

Deseori în materiile fecale se depistează mucus şi sânge. De regulă, apare meteorismul. Diagnosticul de enteropatie de dizaharidază se stabileşte după aspectul maselor fecale, includerea şi excluderea glutenului, dizaharidei în raţia alimentară, la efectuarea probei cu proba cu glucoză (se aplică metoda Dahlquist: se determină activitatea dizaharidazei cu homogenatul intestinal).

Terapia constă în suspendarea antibioticelor, excluderea din raţie a dizaharurilor, a glutenului pentru 1-2 ani, lichidarea disbacteriozei, prescrierea de polivitamine.

Citostaticele, mai ales, administrate în doze mari, provoacă enterite severe, mai exact, gastroenterocolite. Totodată, modificările din intestinul subţire poartă uneori un caracter ulceros.

În tratamentul cu **antimetaboliţi**, deseori se observă ulceraţii ale pereţilor intestinului subţire, mai des, a intestinului gros, preponderent rectului, diaree cu sânge, însoţite de stomatită ulceroasă, glosite catarale, uneori ulcere gastroduodenale.

Alcaloizii citostatici: colchicina, colcamina, iodofilina, vincaleicoblastina etc. pot provoca simptome de intoxicaţie cu apariţia dispepsiei intestinale, iar în cazuri grave – diaree cu sânge şi cu mucus, ca o manifestare a enterocolitei severe. Tabloul de abdomen acut, uneori, a stabilit un diagnostic incorect şi laparotomie inutilă, totodată, chirurgii depistează doar eroziuni şi ulceraţii pe mucoasa intestinală. Manifestările clinice ale intoxicaţiei, diareii dispar la suspendarea alcaloizilor citostatici.

Dintre antibiotice, o acțiune citostatică este exercitată de canamicină. Aceasta deseori provoacă vomă și diaree, însoțite de glosită și stomatită. Uretan rareori provoacă enterocolită cu dezvoltarea concomitentă a esofagitei seroase sau hemoragice.

Afecțiunile intestinale preponderent alergice sunt cunoscute deja de demult în tratamentul cu **antibiotice** (grupul penicilinei, tetraciclinei etc.), neosalvarsan, **AINS** (fenilbutazonă, fenacetină) etc. Astfel de afecțiuni medicamentoase, clinic, se pot manifesta prin semne de enterocolită acută, ocluzie mecanică, tromboză mezenterială, infarctul și necroza peretelui intestinal și chiar prin purpură hemoragică de tipul Schönlein-Henoch.

Se deosebesc 3 forme de simptome clinice de afecțiune alergică a intestinului: 1) diaree numai cu mucus, cu mucus și sânge; 2) dereglări alergice la tranzitul medicamentului prin intestinul subțire, însoțite de edemul peretelui intestinal și al mezoului și tabloul clinic de abdomen acut; 3) șocul anafilactic cu evoluție rapidă, pe fundal de simptome severe cardiovasculare, neurologice și generale, în asociere cu cele locale; dilatarea și tumefierea pliurilor mucoasei, hipertonusul musculaturii intestinale, dereglarea tranzitului intestinal. Tranzitul alimentelor prin intestin este accelerat până la 10 minute, în loc de norma de 3-6 ore. Bolnavul deseori se află în stare de șoc, conștiința este confuză, are transpirație rece, puls filiform, dureri abdominale de tipul colicilor, diaree abundentă cu alimente nedigerate. Tratamentul nu se deosebește de tratamentul bolilor alergice. În astfel de cazuri, un efect pozitiv poate fi oferit de enterosorbenții moderni: smecta, enterosgel, care leagă toxinele și exercită o acțiune detoxicantă. În rest, se efectuează terapia standard a diareii.

Afecțiunile medicamentoase, preponderent ale intestinului subțire, care apar ca efecte adverse ale medicamentelor, se întâlnesc frecvent și evoluează pe fundalul afectării întregului intestin, începând, de obicei, cu manifestările clinice ale afecțiunilor intestinului subți-

re, dar sunt diagnosticate rar. După 3 săptămâni de tratament cu naproxen ca reprezentant tipic al AINS, se poate dezvolta colita medicamentoasă eozinofilă, cu o reacție alergică cutanată de tip întârziat. Această afecțiune se întâlnește destul de rar, în pofida complicațiilor farmacoterapiei, provocate frecvent de AINS. Această reacție patologică are un caracter alergic [Bridges B. et al., 1998]; afecțiunea medicamentoasă este însoțită de apariția eozinofiliei sanguine, a gastroenteritei eozinofilice, enterocolitei.

Afecțiunile stomacului, ale intestinului și ale pielii se aseamănă mult cu complicațiile tratamentului cu preparatele de aur.

Tratamentul îndelungat cu **saluretice** și **preparate care conțin săruri de kaliu** poate provoca modificări ulcero-stenozante ale intestinului subțire. Din anul 1961, numărul cazurilor de afecțiuni crește continuu în legătură cu utilizarea combinată a diureticelor tiazide și a clorurii de potasiu. Datele din literatură arată că nu saluretícele, ci sărurile de potasiu sunt cele care provoacă efectul ulcerigen. Patogeneza acțiunii lor nu a fost elucidată pe deplin. Cea mai recunoscută se consideră acțiunea lor asupra venelor intestinului cu dezvoltarea ulterioară a insuficienței venoase și a infarctelor hemoragice. IC cronică cu fenomene de stază (pentru care aceste preparate se administrează) contribuie la modificarea ulceroasă a pereților intestinului subțire. Tabloul clinic al unei astfel de complicații a farmacoterapiei depinde direct de modificările patologice din intestin: ulcerațiile acute provoacă dureri intense – colici intestinale în regiunea paraombilicală, vomă continuă și diaree cu sânge. La perforația intestinului survine agravarea bruscă a stării generale și se dezvoltă rapid semnele de peritonită.

Evoluția cronică a acestor complicații se deosebește prin grad diferit de manifestare a simptomelor de stenoză a intestinului subțire: dureri spastice, vomă cu conținut intestinal și dereglări hidro-electrolitice. În stenoza totală se dezvoltă meteorismul, voma continuă, înrăutățirea rapidă a stării generale până la colaps.

Pentru un diagnostic corect, este foarte importantă radioscopia intestinului. Prognosticul depinde de evoluția complicațiilor farmacoterapiei și de gradul de stenoză.

Tratamentul afecțiunilor medicamentoase ale intestinului subțire constă în suspendarea sărurilor de potasiu, prescrierea de spasmolitice (atropină sau antispasmină, sau buscopan, sau papaverină), săruri de bismut (mai bine sub formă de emulsie de bismut cu gumă arabică), regim alimentar cruțător. Dacă există suspiciuni de perforație, este necesar tratamentul chirurgical de urgență.

În tratamentul cu anticoagulante indirecte, patologia medicamentoasă cu afectarea intestinului subțire se poate manifesta de la hemoragii neînsemnate până la apariția vomei sanguinolente severe și a melenei. Afecțiunile dispar complet la suspendarea medicamentelor, dar în unele cazuri se pot dezvolta sindroame clinice mai severe.

Severitatea și frecvența afecțiunilor depind în mare măsură de funcția renală și cea hepatică, precum și de tipul anticoagulantului folosit. Se știe că preparatele sintetice provoacă afecțiuni mai severe decât cele naturale (heparina). Hemoragiile însoțite de dureri în regiunea ombilicului, scaun frecvent cu sânge, hematurie, hemoragii în mucoase și alte organe se pot dezvolta deja în a 2-a – a 3-a zi de administrare a medicamentelor. Afecțiunile specifice apar după un tratament îndelungat (de la câteva luni până la un an și mai mult). Severitatea afecțiunilor crește în terapia concomitentă cu salicilați, fenilbutazonă, hormoni, antibiotice care inhibă sinteza vitaminei K de către microflora intestinală: levomicetină, neomicină, streptomicină, tetraciclină etc.

Enterita hemoragică deseori se atestă la utilizarea preparatelor de heparină. În intestinul subțire se depistează degenerare, inflamația mucoasei și numeroase ulcerații. În cazuri izolate, pe fundalul administrării derivaților dicumarinici se poate dezvolta ocluzia mecanică (de la stenoză, hematoame) și funcțională (paralitică) a intestinului

subțire. Astfel de complicații se atestă mai frecvent la bărbați de vârstă înaintată.

Tratamentul enteritei cauzate de anticoagulante este similar cu tratamentul complicațiilor provocate de sărurile de potasiu. Numai că în primul caz este indicată transfuzia de plasmă (plasmă proaspăt congelată).

Tromboza mezoului intestinului gros cu tablou clinic de colită ischemică se poate dezvolta la femei în urma folosirii contraceptivelor peroale care conțin estrogeni: apar dureri abdominale spastice, scaun lichid frecvent cu sânge. Totodată, indicii sanguini de laborator rămân nemodificați. Se consideră că complicațiile farmacoterapiei cu aplicarea contraceptivelor perorale se întâlnesc mai des decât sunt diagnosticate. Contraceptivele hormonale de generația a treia, cu doze mici, provoacă foarte rar complicații tromboembolitice.

Colita necrotică se poate dezvolta uneori în tratamentul cu neuroleptice: haloperidol, nozinan. Inițial, apare constipația, apoi dureri care uneori îl aduc pe bolnav la șoc. Survine necroza peretelui intestinului gros din cauza ischemiei provocate de acțiunea specifică (parasimpatolitică) a neurolepticelor, care contribuie la ocluzia intestinală paralitică. Terapia constă în suspendarea de urgență a medicamentului și prescrierea terapiei cu antibiotice (în prealabil, se corectează dereglările hidro-electrolitice), a sărurilor de bismut și de calciu, a substituenților sanguini, sulfatului de protamină, vitaminei K.

Modificările în rect, cum ar fi proctita și proctosigmoidita, ca urmare a tratamentului topic, pot să apară la utilizarea clisterelor terapeutice, a supozitoarelor etc. În unele cazuri, se atestă o acțiune iritantă locală, iar în altele apar simptome de alergie de contact. Se dezvoltă proctita catarală, mai rar, pot să apară proctite hemoragice cu eroziuni și ulcerații (mai des, la utilizarea în tratamentul topic a soluțiilor paraldehidice neproaspete).

e) DISBACTERIOZA – CA O COMPLICAȚIE A FARMACOTERAPIEI. PROBIOTICE. PREBIOTICE

O complicație frecventă a farmacoterapiei este disbacterioza. Potrivit unor date, răspândirea diferitor forme de disbacterioză în rândul populației unor țări a atins proporții catastrofale: peste 90% din populația adultă și peste 25% dintre copiii cu vârsta sub un an suferă de această patologie.

Disbacterioza (disbioza) reprezintă o modificare a componenței microbiene (microbiocenozei) pe piele sau pe mucoasele organelor, care se manifestă prin modificarea raportului de anaerobi/aerobi, compoziției speciilor microbiene ale anumitor (multor) biotipuri, modificarea activității metabolice (enzimatice) a acestora, intensificarea invazivității și agresivității acestora.

În literatura de peste hotare, termenul „disbacterioză" lipsește, în schimb se utilizează noțiunea de „multiplicare excesivă a bacteriilor" (Bacterial overgrowth syndrom) sau „popularea incorectă cu bacterii" (în literatura germană – Basterielle Fehlbesiedlung), care formal corespund cu noțiunea autohtonă de „disbacterioză" (disbioză).

În TGI, în sistemul urogenital, pe piele, pe mucoasele ochilor și ale căilor respiratorii viețuiesc 10^{15} celule microbiene (care depășesc cu două ordine numărul de celule proprii ale organismului), care influențează activitatea vitală a întregului organism, starea organelor și a țesuturilor populate cu microorganisme, procesele digestive. Biomasa de microorganisme care populează intestinul unui adult constituie 2,5-3 kg și include până la 450-500 de diverse specii de bacterii. Raportul dintre anaerobi și aerobi este de 1000:1. Compoziția autoflorei este relativ constantă, dar repartizarea microbilor în TGI, sistemul urogenital etc. este neuniformă, fiecare segment având biocenozaă relativ constantă specifică lui.

Microbii în meconiu se depistează din a doua jumătate a primei zile de viață a omului. Inițial, apare flora de coci. Pe parcursul a 2

zile în meconiu predomină bacili gram-pozitivi. În ziua a 3-a – a 5-a de viață, gradul de contaminare microbiană crește, totodată, lideri sunt microorganismele aerobe gram-negative, care pot fi reprezentate prin 6-12 specii și mai multe. În ziua a 3-a – a 7-a se observă multiplicarea bifidobacteriilor și a lactobacteriilor, care frânează înmulțirea microflorei convențional patogene gram-negative și gram-pozitive. Într-o cantitate mică se determină colibacili, se depistează proteu (dar în ziua a 7-a acesta nu se mai elimină).

Flora intestinală la copii cu vârsta de 1,5-5 luni, alăptați la sân, este reprezentată în principal prin bifidobacterii, dar se însămânțează și colibacili. Microbi de putrefacție anaerobi în această perioadă nu se depistează, dar deja la prima introducere a unor suplimente alimentare, cu menținerea alăptării la sân, compoziția microflorei copilului se modifică.

În cavitatea bucală, microflora este variată și reprezentată prin microorganisme aerobe. Numărul de bacterii aerobe și facultative în 1 ml de salivă constituie 10^7, aerobe – 10^8. În salivă într-o măsură mai mare se determină *Streptococcus spp.* (până la 10^6 bacterii în 1 ml), într-o măsură mai mică – *Klebsiella spp.* (10^5), *Neisseria spp.* și *Staphylococcus spp.* (10^4 în 1 ml).

Bacteroizi și bacterii spirile se depistează în cantități mici (10^3-10^2 în 1 ml). În cavitatea bucală pot fi depistate orice microorganisme, care pătrund din momentul nașterii cu laptele matern, de pe pielea mamelonului.

La adult, contaminarea maximă a salivei cu streptococ hemolitic poate să atingă 5 mld. de celule microbiene. Pe parcursul a 24 de ore, un om înghite cu saliva până la 100 mlrd. de bacterii, care se spală de pe suprafața mucoasei bucale și de pe depunerile dentare. În ultimele predomină microorganisme care produc acizi, între care primul loc revine streptococilor lactoacizi (45-55%).

Stomacul conține o floră săracă, care abia de atinge 10^4-10^5 corpi microbieni în 1 ml și care pătrund în primul rând din cavitatea

bucală. Mediul acid al conținutului gastric împiedică multiplicarea bacteriilor în stomac. Aici sunt prezenți microbi care suportă bine mediul acid: stafilococi, bacterii lactoacide, fungi.

La scăderea acidității sucului gastric, în gastrita cronică cu insuficiență secretoare, după rezecția stomacului etc., inclusiv la administrarea îndelungată a preparatelor antisecretoare (inhibitori ai pompei de protoni, blocantele receptorilor H_2-histaminici, M-colinolitice) și antiacide, pătrunderea bacteriilor în intestin crește și acesta conține deja în cantități mari enterococi, colibacili, bacterii de genul *Proteus*. Totodată, se atestă dereglarea absorbției de grăsimi, se dezvoltă steatoreea și este posibilă dezvoltarea anemiei megaloblastice.

În conținutul segmentelor superioare ale intestinului subțire numărul de bacterii variază între 10^2-10^7 în 1 ml și constituie preponderent microorganisme gram-pozitive acido-rezistente: streptococi, lactobacili aerobi, difteroizi, fungi.

Bila, de asemenea, exercită o acțiune bacteriostatică. Pe lângă sucul gastric și bilă, popularea cu bacterii este influențată de activitatea de propulsare a TGI, antagonismul microbian al florei acidofile al unghiului ileocecal. La persoanele sănătoase chimul duodenului și al intestinului subțire, care nu conține resturi de alimente, este steril.

În segmentele distale ale ileonului persoanelor sănătoase conținutul de microbi variază în limitele de 10^5-10^8 în 1 ml de conținut intestinal.

Mai jos de valva ileocecală numărul microbilor crește brusc (până la 10^{11} în 1 ml), se mărește diversitatea speciilor de aerobi pe mucoasa intestinală. Din masa uscată a fecalelor 30% constituie celulele microbiene, care reprezintă 400-500 de specii de microorganisme. Aerobii (lactobacteriile, enterococii, colibacilul) și anaerobii (bifidobacteriile, bacteroizii) formează baza florei obligatorii (indigene). Bacteriile anaerobe și diferite forme de spori constituie peste 90% din totalul de microbi.

Printre bacteriile aerobe predomină colibacilii, lactobacteriile și diferite specii de enterococi, acestea constituind 1-4%. Numărul acestora în 1 g de conținut intestinal variază în limitele de 10^5-10^{11}. Pe lângă bacteriile menționate se depistează levuri (10^2-10^3), stafilococi (10^2-10^5).

În afară de flora obligatorie (indigenă), mai există flora facultativă a intestinului, care se modifică sub influența factorilor mediului extern, inclusiv sub influența diferitor medicamente. Flora facultativă se împarte în suplimentară și tranzitorie, și conține microorganisme convențional patogene: *Clostridium spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Proteus, Candida.*

Compoziția cantitativă și calitativă a microflorei intestinale este determinată de mulți factori: vârstă, caracterul alimentației, statutul imun, acțiunea factorilor ecologici, starea generală etc. De exemplu, bifidobacteriile reprezintă flora de bază a intestinului gros la sugarii alăptați exclusiv la sân. La adulți, acestea sunt mai puține, dar predomină; la persoanele vârstnice bifidobacteriile sunt și mai puține pe fundalul creșterii cantității florei de putrefacție și purulente, al slăbirii activității enzimatice a colibacilului, apariției la acesta a unor proprietăți patogene (hemolitice).

Rolul fiziologic al microflorei intestinale. Microflora intestinală normală îndeplinește o serie de funcții extrem de importante, asigură homeostaza organismului uman:

- de barieră (antagonistă);
- metabolică;
- sintetică;
- homeostatică.

Funcția de barieră. Bifidobacteriile și colibacilii posedă proprietăți antagoniste mari. Enterococii, bacilii acidofili, de asemenea, împiedică dezvoltarea microbilor patogeni și convențional patogeni. Microorganismele enumerate elimină produse acide, lizozim, bacteriocine, alcooluri și alte substanțe care suprimă creșterea și dez-

voltarea florei convențional patogene și patogene – *Klebsiella spp.*, *Proteus*, *Escherichia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Candida* etc., care sunt foarte rezistente la antibiotice și mai puțin pretențioase față de condițiile de multiplicare.

Microflora obligatorie și, în primul rând, bifido- și lactobacteriile, care posedă activitate antagonistă înaltă, asigură rezistența colonială, conferă stabilitate microflorei normale care previne popularea organismului cu microbi străini. Pentru acest motiv, animalele fără microbi și bolnavii cu disbaterioză pronunțată sunt mai sensibili la maladii infecțioase.

Colibacilii din microflora intestinală sănătoasă posedă acțiune cancerolitică, produc substanțe care distrug celulele canceroase. Funcția de barieră a microflorei normale trebuie considerată ca un factor de protecție naturală a organismului.

Funcția metabolică. Microflora intestinală normală cu ajutorul enzimelor pe care le produce asigură scindarea substanțelor nutritive, nedigerate în intestinul subțire, cu formarea aminelor, fenolilor, acizilor organici și a altor compuși. Compușii toxici, formați în procesul metabolismului microbian în intestin (cadaverină, histamină și alte amine), se excretă cu urina și nu exercită o influență semnificativă asupra macroorganismului. În disbacterioză, nivelul de amine în sânge crește, ceea ce conduce la autointoxicație.

Microflora intestinală participă la detoxicarea substraturilor exogene și endogene, realizând transformarea microbiană a substanțelor toxice. Capacitatea de detoxicare a microflorei intestinale normale este comparabilă cu cea a ficatului. O deosebire de principiu a metabolismului care are loc în intestin este faptul că în acesta predomină reacții de hidroliză și restabilire, în timp ce în ficat – cele de oxidare și sinteză.

Substanțele produse de microflora convențional patogenă (indol, scatol, hidrogen sulfurat etc.) reduc capacitatea detoxificantă a ficatului, intensifică simptomele de intoxicație, deprimă regenerarea

mucoasei intestinale, inhibă peristaltica şi prelungesc sindromul dispeptic.

Microflora în segmentele distale ale ileonului realizează transformarea acizilor biliari primari, sintetizaţi în ficat, în acizi biliari secundari. În condiţii fiziologice, 80-95% dintre acizii biliari se reabsorb. Restul se excretă cu masele fecale sub formă de metaboliţi bacterieni. Prezenţa lor în conţinutul intestinului gros frânează absorbţia apei şi previne deshidratarea excesivă a maselor fecale, adică activitatea fermentativă a microflorei contribuie la formarea normală a maselor fecale.

Bacteriile convenţional patogene, care colonizează mucoasa intestinală, dereglează absorbţia glucidelor, acizilor graşi, aminoacizilor, vitaminelor, fierului etc.

În partea distală a intestinului, microflora efectuează transformarea bilirubinei în stercobilină şi urobilină. La un aflux excesiv de acizi biliari şi graşi în intestinul gros, activitatea fermentativă a microflorei devine unul dintre mecanismele importante ale dereglării absorbţiei apei şi electroliţilor în intestinul subţire, cu dezvoltarea diareii. Colonizarea intensă cu bacterii creşte secreţia de apă şi electroliţi în lumenul intestinal, ceea ce reprezintă cauza diareii.

Colonizarea cu bacterii a intestinului subţire contribuie la deconjugarea prematură a acizilor biliari primari. Acizii biliari secundari şi sărurile acestora, care se formează în acest timp, provoacă diaree şi se pierd cu masele fecale într-o cantitate mare, ceea ce contribuie (dereglând echilibrul colesterol/acizi biliari în favoarea primului, atunci când colesterolul trece într-o formă cristalină) la dezvoltarea litiazei biliare.

Funcţia sintetică. Microflora intestinală asigură producerea de aminoacizi, enzime, care participă la metabolismul proteinelor, grăsimilor, glucidelor, substanţelor biologic active, în particular, a vitaminelor din grupa B (B_1, B_2, B_6, B_{12}), acidului ascorbic, acidului

folic, vitaminei PP (acid nicotinic), vitaminei K, a unor hormoni și stimulează hematopoieza.

Insuficiența de vitamină B_{12}, împreună cu deficitul de acid folic provoacă dezvoltarea anemiei. Un semn incipient de deficit al vitaminei B_1 este dereglarea funcției motorii a tractului digestiv cu predispoziție la atonie. O dovadă a deficitului de riboflavină sunt stomatita, modificările unghiilor, căderea părului. Escherichia este capabilă să sintetizeze colesterolul și să-l transforme în diferiți compuși.

Funcția homeostatică a biocenozei normale constă în reglarea compoziției de gaze a intestinului, a metabolismului hidro-salin, îndeplinește o funcție imună (stimulează formarea și dezvoltarea aparatului limfoid, sinteza de imunoglobuline, sporește nivelul de properdină și complement, mărește activitatea lizozimului), participând la formarea imunității, efectuează neutralizarea substraturilor exogene și endogene. Microflora normală contribuie la menținerea caracterului constant al mediului biochimic și biologic al TGI, determină funcționarea normală a acestuia.

Substanțele toxice, care se formează în intestin în procesul metabolismului microbian, se excretă cu urina și în mod normal nu exercită o acțiune toxică asupra organismului. În disbacterioză, mai ales pe fundal de retenție a scaunului, aminele (cadaverină, histamină etc.) formate se absorb în sânge și conduc la autointoxicație, la agravarea stării generale. Microflora intestinală normală contribuie la menținerea caracterului constant al mediului biochimic și biologic al TGI, reduce permeabilitatea mucoasei intestinale și a barierelor tisulare vasculare pentru microorganismele patogene și pentru produsele toxice, determinând funcționarea normală a acestuia per ansamblu.

Cauza cea mai frecventă a disbacteriozei este tratamentul cu preparate chimioterapeutice și, în primul rând, cu antibiotice cu spectru larg de acțiune, sulfanilamide, antituberculoase, hormoni steroizi etc.

La aceasta pot contribui numeroşi factori: maladii acute şi cronice ale organelor digestive (gastrite, colite, pancreatite, hepatite, colangite, colecistite etc.), infecţii acute şi cronice, maladii endocrine (diabetul zaharat, boala Addison), maladiile oncologice, factorii climatici (clima fierbinte) şi ecologici (poluarea apei, a aerului, a alimentelor consumate cu diferite substanţe chimice), alimentaţia neechilibrată, radiaţia ionizantă de fon şi radioterapia, vârsta înaintată (rezistenţa organismului se micşorează considerabil).

Îmbătrânirea omului conduce la modificări profunde în flora TGI şi a proprietăţilor microorganismelor care îl populează. La persoanele vârstnice rar se depistează o microfloră intestinală normală.

Totuşi factorul principal în dezvoltarea disbacteriozei este scăderea rezistenţei organismului ca urmare a unei maladii, scăderea imunităţii specifice. Administarea imunodepresivelor şi medicamentelor care micşorează rezistenţa organismului poate fi cauza principală în dezvoltarea disbiozei. La factorii care favorizează dezvoltarea disbiozei poate fi atribuită şi vârsta fragedă a copilăriei, cu mecanisme protector-adaptive imperfecte.

Astfel, disbacterioza reduce rezistenţa mucoasei intestinale, statutul imunologic, rezistenţa organismului, conduce la dereglarea proceselor de digestie şi trofică: scade absorbţia substanţelor nutritive, asimilarea fierului, calciului, a vitaminelor liposolubile, sinteza vitaminelor din grupa B, a acidului ascorbic etc. Micşorarea numărului de bifido- şi lactobacterii, scăderea activităţii fermentative a acestora şi, ca urmare, deplasarea pH-ului din lumenul intestinal în sens alcalin determină dezvoltarea florei patogene şi convenţional patogene, intensificarea proceselor de fermentaţie şi putrefacţie, deregleazǎ utilizarea substanţelor biologic active.

În disbacterioză se micşorează funcţia detoxifiantă a microflorei intestinale. Flora convenţional patogenă conduce la dereglarea absorbţiei glucidelor, acizilor graşi, aminoacizilor, azotului, iar produsele de metabolism ale acesteia (indol, scatol, hidrogenul

sulfurat) micşorează capacitatea detoxifiantă a ficatului, intensifică simptomele de intoxicaţie, suprimă regenerarea mucoasei intestinale, deregleazǎ peristaltismul cu dezvoltarea constipaţiei sau a diareii.

În majoritatea cazurilor, în forma compensată a disbacteriozei, microflora intestinală dereglată se poate restabili treptat şi fără tratament. Însă la bolnavii slăbiţi cu deficit imun pronunţat, la acţiunea concomitentă a mai multor factori nefavorabili, nu are loc restabilirea independentă a ecologiei intestinale şi aceasta conduce la dereglarea formării uneia dintre sistemele protector-adaptive ale organismului, la scăderea reactivităţii generale a acestuia şi la apariţia simptomelor clinice de disbacterioză – disfuncţia TGI, apariţia dereglărilor distructive ale peretelui intestinal ca rezultat al acţiunii bacteriilor şi dezvoltarea septicemiei.

Disbacterioza poate avea un grad de manifestare diferit: de la gradul 1 (latentă, compensată) – modificări nesemnficiative în spectrul aerob al biocenozei – până la gradul 4 – lipsa totală de bifido- şi lactobacterii, scăderea numărului total de colibacili, pierderea activităţii fermentative, scăderea proprietăţilor antagoniste sau micşorarea considerabilă a conţinutului de microfloră sănătoasă, dar cu majorarea concomitentă semnificativă a microorganismelor patogene şi convenţional patogene.

Manifestările clinice ale disbacteriozei sunt determinate patogenetic de scăderea rezistenţei mucoasei intestinale la colonizare, de tulburarea digestiei şi a troficii, de reducerea funcţiei detoxifiante a microflorei intestinale, de dereglarea statutului imunologic.

Totalitatea simptomelor clinice, care apar în disbacterioze, pot fi clasificate în câteva sindroame:

- dispeptic;
- diareic;
- dereglarea absorbţiei intestinale (malabsorbţie);
- deficit de vitamine.

Disbacterioza intestinului subțire este posibilă la utilizarea diferitor antibiotice, dar cel mai frecvent – la administrarea perorală a antibioticelor cu spectru larg de acțiune și care influențează raportul între flora intestinală: tetraciclină, cloramfenicol (mai frecvent se dezvoltă levuri); sulfatul de streptomicină, sulfatul de neomicină; preparatele antituberculoase (canamicină, acid para-aminosalicilic, izoniazidă, cicloserină); polimixina M sulfat conduc la dezvoltarea unor forme hemolizante coliforme și de coci, de escherichia lactozo-negative, proteu, fungi de genul *Candida*. Tratamentul combinat cu mai multe antibiotice (2-3) dezvoltă forme viscerale de candidoză de 3 ori mai des decât administrarea doar a unui preparat antibacterian.

Ca rezultat al acțiunii antibioticelor, mai ales la utilizarea perorală a antibioticelor cu spectru larg de acțiune, se poate atesta afectarea mucoasei intestinale. Astfel, s-a raportat că această candidoză intestinală se dezvoltă atunci când este afectată integritatea epiteliului peretelui intestinal.

Antibioticele din seria tetraciclinelor se deosebesc printr-un tropism deosebit față de TGI și exercită o acțiune toxică asupra epiteliului și sistemului reticulo-endotelial al mucoasei intestinale. La studierea modificărilor morfologice în intestinul copiilor tratați cu tetracicline și decedați din cauza pneumoniei, gripei și tusei convulsive, s-au constatat descuamarea epiteliului, dereglări în structura mucoasei, modificări necrotice ale celulelor epiteliale și reticulare, distrugerea epiteliului și atrofia mucoasei intestinului subțire; pe acest fundal, deseori s-a raportat candidomicoza intestinală.

O eventuală explicație servesc datele despre influența tetraciclinei asupra substanței corticale a suprarenalelor. Tetraciclinele reduc în substanța corticală a suprarenalelor conținutul de acid ascorbic, al cărui metabolism este strâns legat de metabolismul corticosteroizilor și de reacțiile imune ale organismului.

Acțiunea negativă a antibioticelor asupra mucoasei TGI este intensificată de maladiile infecțioase preexistente ale intestinului, care slăbesc funcția protectoare a epiteliului. De exemplu, candidoza intestinală se determină mai frecvent la persoanele care au suportat dizenterie, dispepsie, care au suferit îndelungat de maladii provocate de stafilococi.

Antibioticele, lezând epiteliul TGI, creează condiții favorabile pentru colonizarea și dezvoltarea microbilor rezistenți la terapia cu antibiotice. Ca urmare a afectării mucoasei intestinale la utilizarea tetraciclinei, se poate dezvolta bacteriemie datorită pătrunderii microbilor convențional patogeni în sânge.

Un rol evident în manifestarea clinică a disbacteriozei revine sensibilizării organismului, rezultată din utilizarea antibioticelor și sulfanilamidelor. Unele antibiotice, unindu-se cu proteine, pot căpăta proprietăți antigene și sensibiliza organismul bolnavului. Reacțiile alergice se observă mai frecvent în timpul curelor repetate de terapie cu antibiotice, dar uneori semne pronunțate de sensibilizare se atestă deja la prima cură de administrare a preparatelor chimioterapeutice.

Unii cercetători sunt de părere că manifestările clinice severe ale disbacteriozei intestinale și reacțiile alergice pronunțate se pot observa după administrarea a 1-2 g de levomicetină.

Dezvoltarea disbacteriozei intestinale sub influența antibioticelor contribuie la sensibilizarea organismului la automicroflora intestinală (mai ales, cea convențional patogenă). Preparatele antibacteriene suprimă, într-o măsură considerabilă, nu numai flora patogenă, dar și creșterea microflorei normale în intestinul gros. Ca rezultat, se multiplică microbii care au pătruns din exterior sau specii endogene, rezistente la medicamente (stafilococi, proteu, levuri, enterococi, bacilul piocianic, shigele).

Microbii patogeni și toxinele acestora pot provoca rupturi ale barierei mucoase intestinale, deteriorează stratul mucus-IgA, care formează prima linie de apărare, deteriorează glicocalixul care for-

mează a doua linie de protecție, rupând legăturile strânse și lezând membranele apicale și bazolaterale. Aceasta poate conduce la dezvoltarea diareii din cauza hipersecreției de apă și electroliți. Flora patogenă excesivă, ca urmare a acțiunii sale citotoxice, conduce la scăderea înălțimii cililor, adâncirea criptelor, iar la microscopia electronică se determină degenerarea microcililor, mitocondriilor și a rețelei endoplasmatice.

Cele mai grave leziuni ale barierei mucoase intestinale se atestă în invaziile cu *Campylobacter jejuni* și *Shigella spp*. Invazia cu *C. jejuni* poate provoca diaree cu sânge la om.

Fenomenele disbiotice, provocate de fungi, pot evolua sub formă de afectare locală a mucoaselor, micoză izolată a organului afectat sau sub formă de maladie generalizată. Fungii patogeni elimină toxine capabile să provoace diferite reacții patologice, de exemplu, blastomice-fosfatidele absorb monocitele, blastomice-polizaharidele provoacă preponderent supurație în intestin.

Tabloul clinic al candidomicozei se manifestă prin simptome de enterite hemoragic-necrotice, complicate prin tromboza vaselor, diaree cu mucus și sânge, uneori – septicemie candidomicozică medicamentoasă.

Pentru disbacterioza candidozică sunt caracteristice dispepsia cu fermentație cu diaree persistentă, dureri periodice de-a lungul intestinului, meteorism, stomatită, glosită, anorexie.

Septicemia candidozică este însoțită de febră înaltă sau subfebrilitate constantă, afectarea pielii și a organelor interne.

Pentru tabloul clinic de mucomicoză sunt caracteristice durerile abdominale intense, iar la perforația peretelui intestinal – tabloul abdomenului acut. Acest tablou este rar, dar aproape întotdeauna are un final letal. În același timp, fungii de acest gen afectează SNC, sinusurile paranazale, pulmonii și mucoasa ochilor.

Aspergiloza evoluează cu tabloul clinic de enterită necrotic-hemoragică, cu modificări ulceroase și granulomatoase, spre deosebire

de alte micoze. Sindromul de diaree cu sânge are ca finalitate, de obicei, decesul bolnavilor.

Cel mai des, disbacterioza intestinală se manifestă prin simptomatică „mică": scăderea apetitului, disconfort abdominal, predispoziție la meteorism, constipație sau scaun instabil, cu apariția periodică a adaosurilor și a apei în materiile fecale. Rareori se atestă creșterea temperaturii corpului.

Profilaxia și tratamentul disbacteriozei impun o abordare complexă. Atunci când se prescriu medicamente capabile să o provoace, trebuie prevăzută dezvoltarea. Bolnavul necesită a fi examinat după finalizarea tratamentului (analiza maselor fecale) în vederea depistării florei intestinale bacteriene, a fibrelor musculare nedigerate, acizilor grași, amidonului, grăsimii neutre etc.

După tratamentul cu preparate antibacteriene este necesar să fim atenți la disfuncția intestinală, modificarea scaunului (diaree sau constipație), meteorism, dureri în regiunea ombilicului sau a ileonului, balonarea abdominală etc.

Bolnavului i se recomandă o alimentație echilibrată (pentru adult) cu o cantitate suficientă de proteină (130-140 g), grăsimi (până la 120 g) și glucide (până la 500 g) – alimente cruțătoare mecanic. Din alimentație vor fi excluse grăsimile saturate. Dieta nr. 4b corespunde în cea mai mare măsură acestor cerințe.

Pentru a corecta o eventuală disbioză se folosesc aditivii alimentari: biococtailul NK, compus din extracte de legume, plante și propolis, acidulați cu colibacil M-17, nutricon care conține tărâțe, lapte uscat, bifidobacterii și plante medicinale.

Tratamentul presupune o abordare complexă:

- eliminarea colonizării bacteriene excesive a intestinului;
- restabilirea florei microbiene normale a intestinului subțire;
- ameliorarea digestiei și absorbției intestinale;
- restabilirea motilității intestinale dereglate;
- creșterea forțelor de protecție ale organismului.

Monoterapia este justificată doar în disbacterioza de grad ușor.

Pentru a suprima creșterea excesivă a florei microbiene, se utilizează antibiotice din grupul tetraciclinei, peniciline acido-rezistente, chinolone (ofloxacină), cefalosporine, metronidazol timp de 7-10 zile.

Antibioticele cu un spectru larg de acțiune pot deregla microflora intestinului gros. De aceea ele trebuie administrate doar în maladii însoțite de dereglarea motilității intestinului și a absorbției, în care, de regulă, se determină creșterea intensivă a florei microbiene în lumenul intestinului subțire.

În disbacterioza intestinului gros vor fi administrate preparate care exercită o acțiune minimă asupra florei microbiene normale (simbiotice) și care inhibă creșterea proteului, a stafilococilor, levurilor și altor tulpini microbiene agresive. Aceste cerințe sunt îndeplinite de intetrix, nitroxolină, furazolidon, enterol, nadrofuril etc.

Este oportună prescrierea preparatelor cu acțiune antibacteriană selectivă: bacteriofag de stafilococi, piobacteriofag, intestibacteriofag, bacteriofag coli-proteic, bacteriofag de bacil piocianic, bacteriofag polivalent purificat de klebsiella.

În forme severe de disbacterioză stafilococică se prescriu bacteriofag antistafilococic, antibiotice, precum și ofloxacină, co-trimoxazol, metronidazol, nevigramon. Preparatele antibacteriene se prescriu pentru 10-14 zile.

În disbacterioza candidozică se prescrie nistatină, fluconazol, itraconazol.

În caz de colită pseudomembranoasă (CPM), antibioticul care a provocat această complicație trebuie suspendat. Se prescrie peroral vancomicină câte 125 mg de 4 ori pe zi, dacă este necesar, doza poate fi crescută la 500 mg de 4 ori pe zi. Tratamentul continuă timp de 7-10 zile.

Poate fi prescris metronidazol câte 500 mg de 3 ori pe zi sau câte 250 mg de 4 ori pe zi, sau bacitracină câte 25 mii de unități internaționale (UI) de 4 ori pe zi timp de 7-10 zile.

Pentru combaterea deshidratării este necesară administrarea unor soluții coloidale și cristaloide. Pentru a lega toxina, se utilizează smectă, colestiramină, atapulgită. Pe parcursul tratamentului trebuie controlată compoziția sângelui, echilibrul electrolitic.

Pentru restabilirea florei microbiene normale a intestinului gros se folosesc eubiotice – preparate antibacteriene care conțin tulpini vii slăbite ale microflorei intestinale normale: cu conținut de bifidobacterii (bifidumbacterină, bifidumbacterină forte), cu conținut de lactobacterii (lactobacterină, acilact, acipol), cu conținut de colibacili (colibacterină), combinate (bificol, bifacid, linex), antagoniste autoeliminatorii (bactisubtil, biosporin, sporobacterină).

Eubioticele se administrează *p/o*, cu 30-40 min. înainte de mese, fiind diluate în prealabil cu apă caldă de temperatura camerei. Este inadmisibilă dizolvarea preparatelor în apă fierbinte și păstrarea în stare dizolvată.

Persoanelor cu hiperaciditatea sucului gastric, pentru a preveni distrugerea bacteriilor în mediu acid, li se recomandă să bea cu 5-10 min. înaintea administrării preparatului 1/2 de pahar cu apă minerală alcalină. Cura de tratament va continua 1-2 luni și va fi efectuată înaintea terapiei cu antibiotice și după aceasta.

Un loc special revine stimulatoarelor de creștere a microflorei normale (hylak-forte, lactuloză, lizozim, pamba). Hylak-forte reprezintă un coctail compus din produse ale metabolismului microflorei intestinale normale și 100 mld. de corpi microbieni în 1 ml; datorită produselor metabolismului acestea suprimă activitatea bacteriilor patogene și convențional patogene și contribuie la adeziune, iar în continuare – la colonizarea microorganismelor pe care acest preparat le conține.

Eficiența tratamentului disbacteriozelor crește considerabil la utilizarea lactulozei (normase, duphalac) – dizaharidă care se scindează de către microflora intestinului subțire, formând acid lactic, și deplasează pH-ul din lumenul intestinal în sens acid. În mediu acid

se dezvoltă bine bifido- şi lactobacteriile, colibacilul şi se frânează dezvoltarea florei patogene.

Pentru normalizarea digestiei sunt necesare dieta şi preparate enzimatice: pancreoflat, creon, pancitrat. În tratamentul steatoreei de origine hepatogenă pot fi recomandate preparate care conţin componente de bilă (panzinorm, festal). În gastritele hipo- şi anacide este mai indicată prescrierea panzinormului care conţine acid clorhidric şi pepsină.

În disbacterioză cu fenomene de meteorism se folosesc preparate cu enzime complexe, care conţin simeticonă (pancreoflet şi zimoplex).

Cu scopul protecţiei enterocitelor şi ameliorării funcţiei de absorbţie, se prescriu citoprotectoare: essenţiale, legalon, carsil etc.

În dereglarea motilităţii cu predispoziţie la diaree, se recomandă loperamid (imodium), în constipaţii spastice – spasmolitice, microclisme cu ulei, în constipaţii atonice – metoclopramid, cisaprid.

Pentru a spori forţele de protecţie ale organismului, a stimula imunitatea bolnavilor slăbiţi, este oportună prescrierea de tactivină, timalin, neovir şi alte preparate imunostimulatoare pe parcursul a 4 săptămâni.

Pe lângă sindromul de absorbţie dereglată (malabsorţie), descris mai sus, disbacterioza este însoţită frecvent de sindromul insuficienţei digestive (maldigestie) şi de sindromul intestinului gros iritabil.

PROBIOTICE

Indicaţiile principale

- Tratamentul şi profilaxia disbacteriozei.

În terapia complexă în maladiile următoare:

- infecţii intestinale acute
- diaree condiţionată de administrarea antibioticelor
- infecţia *Helicobacter pylori* – în timpul şi după terapia cu antibiotice

- lamblioză – în timpul și după terapia cu preparate antiparazitare
- maladii inflamatorii cronice intestinale (enterită, colită), gastrice (gastrită cu hipoaciditate), maladii ale ficatului și ale căilor biliare
- maladii alergice
- vaginoză bacteriană, vulvovaginită candidozică.

Principiul de acțiune

Probiotice sunt denumite microorganismele vii, care exercită o influență benefică asupra stării microflorei umane, iar prin intermediul acesteia și asupra întregului organism. Unele probiotice populează intestinul în mod natural: bifidobacteriile, lactobacteriile, unele tipuri de enterococi, colibacilii. Altele, de exemplu, bacteriile de genul Bacillus, populează doar temporar tractul gastrointestinal și elimină bacteriile patogene, creând condiții optime pentru multiplicarea microorganismelor saprofite, prezente constant.

Acțiunea utilă a probioticelor nu se reduce la o simplă populare a intestinului. Acestea participă la digerarea și asimilarea alimentelor, la sinteza vitaminei K și a vitaminelor din grupa B, mențin imunitatea antiinfecțioasă și antitumorală, exercită o acțiune antialergică, împiedică dezvoltarea aterosclerozei.

Particularități de utilizare

Preparatele din acest grup pot conține în compoziția lor atât o specie de microorganisme, cât și mai multe. În al doilea caz, remediile sunt mai eficiente. De asemenea, probioticele sunt combinate în mod frecvent cu prebiotice – substanțe care contribuie la multiplicarea și stabilirea mai bună a microbilor folositori. Astfel de preparate sunt denumite simbiotice. Acestea normalizează microflora mai intens decât fiecare dintre componentele lor, separat.

Se deosebesc probiotice:

1. Preparate care conțin bifidobacterii.

2. Preparate care conțin lactobacterii.

3. Preparate care conţin colibacili.

4. Preparate din reprezentanţi nepatogeni ai genului Bacillus.

Probioticele (eubioticele) se produc din bacterii antagonist active, care sunt reprezentante ale microflorei intestinale umane normale: colibacili, bifidobacterii, lactobacterii. În ultimii ani, în tratamentul disbacteriozei au fost implementate preparate autohtone, confecţionate pe bază de bacterii vii nepatogene – antagonişti activi din genul *Bacillus*. Fiind administrate *intern*, aceste microorganisme populează intestinul, contribuind la normalizarea biocenozei şi, ca urmare – la restabilirea funcţiei digestive, metabolice şi protectoare a intestinului. Aceste preparate manifestă mecanism de acţiune analogic şi în alte căi de administrare, de exemplu *i/v*.

Probioticele, de obicei, nu au efecte adverse şi nici contraindicaţii pentru administrare. Se admite administrarea probioticelor în perioada de sarcină şi alăptare. Chiar dacă o serie de preparate, puse în practică recent, impun restricţii de vârstă, majoritatea probioticelor (bifidumbacterină, lactobacterină, acilact, acipol etc.) pot fi administrate chiar din primele zile de viaţă, inclusiv la copiii născuţi prematur.

În terapia disbacteriozei, probioticele trebuie prescrise după cura de tratament cu bacteriofagi. La administrarea *internă*, preparatul se ia, de obicei, cu 30 min. înainte de mese, la sugari acestea se pot da chiar înainte de alimentare.

Probioticele se produc sub diferite forme medicamentoase. Acestea pot fi comprimate, pulberi, capsule gastrorezistente, supozitoare. De asemenea, sunt răspândite probioticele lichide. Acestea au anumite avantaje în raport cu cele „solide". În comprimate, capsule, pulberi, supozitoare, bacteriile folositoare se află în stare de „dormitare". Pentru a reveni la forma activă, acestea au nevoie de cel puţin opt ore, dar o parte dintre bacterii în acest răstimp deja părăseşte intestinul. Formele lichide de probiotice reprezintă nişte celule microbiene active, care deja la două ore după administrare se instalează

pe mucoasă. De asemenea, probioticele lichide conţin produse ale metabolismului bacteriilor vii, care sunt utile pentru TGI şi care nu există în formele solide de preparate. Probioticele lichide sunt preferabile în infecţiile intestinale acute.

În cazul utilizării probioticelor sub formă de comprimate, pulberi, precum şi preparate lichide, nu toate bifido- şi lactobacteriile ajung în intestin. O parte dintre acestea se distrug în mediul acid al sucului gastric. Probioticele în capsule gastrorezistente sunt protejate împotriva acţiunii negative a acidului clorhidric, de aceea ajung în intestin într-o cantitate optimă. Dacă medicul v-a recomandat anume capsule gastrorezistente, nu este cazul să le substituiţi prin alte forme. Acest lucru este deosebit de actual pentru adulţi şi copiii cu vârsta peste 1 an. La copiii sub un an, în stomac se produce puţin acid, de aceea li se pot da şi probiotice „neprotejate". Cel mai bine este să le daţi înainte de mese, pentru că laptele matern sporeşte păstrarea bacteriilor folositoare.

O caracteristică importantă a probioticelor este rezistenţa acestora la preparatele antibacteriene. Această proprietate face posibilă utilizarea lor în paralel cu antibioticele în profilaxia dereglărilor de microfloră. Bifidobacteriile, lactobacteriile şi enterococul sunt rezistente la antibiotice, iar bacilii coli şi bacteriile de genul Bacillus – nu sunt.

Atunci când alegem un probiotic concret, trebuie să ţinem cont de caracterul modificărilor microflorei, de vârsta persoanei, maladia de bază. Astfel, doar medicul trebuie să prescrie aceste preparate.

Cele mai frecvente efecte adverse

Preparatele, de obicei, sunt bine tolerate, efectele adverse se raportează rar, uneori sunt posibile reacţii alergice.

Contraindicaţiile principale

- Intoleranţă individuală.

Preparate care conţin bifidobacterii

Dintre acestea fac parte bifidumbacterina, bifidumbacterina forte, probiforul, bififormul şi bifilizul. Principiul activ al acestora sunt bifidobacteriile vii.

Indicarea de preparate care conţin bifidobacterii este inoportună la bolnavii cu candidomicoze.

Indicaţii. Profilaxia şi terapia disbacteriozei TGI de diversă etiologie la copii din primul an de viaţă.

Interacţiuni. Se admite utilizarea concomitent cu efectuarea terapiei chimice şi cu antibiotice.

Doze şi mod de administrare. Vezi tabelul de mai jos, în flacoane şi capsule se prescriu *intern* indiferent de vârstă, în comprimate – de la vârsta de 3 ani.

Denumirea comercială, producător	Forma de livrare	Particularităţi generale
Substanţa activă – *Bifidumbacterină*		
Bifidum-bacterină, (Lanafarm, Rusia)	Pulbere, compr., caps., supoz., praf liofil. pentru soluţie orală şi uz topic (flac.): 5 şi 10 doze; 10 mil. UFC/ doza, 3, 5 şi 10 doze; pulbere orală şi p/uz topic (plic): 500 mil. UFC, 5 doze; compr., 1 şi 5 doze; caps., 5 doze; supoz. rectale pentru copii	Indicaţiile pentru administrarea preparatelor depind în mare măsură de forma medicamentoasă a preparatului. **Comprimate, capsule şi alte forme administrate intern** sunt destinate tratamentului şi profilaxiei disbacteriozei intestinale, inclusiv la persoanele bolnave frecvent de MRVA. Acestea sunt prescrise în maladii alergice, în toxicoinfecţia alimentară, constipaţii şi diaree cronică, care apar pe fundalul administră-

Bifidum-bacterină forte, (Lanafarm, Rusia) **Probifor,** (Partner, Rusia)	Pulbere orală (plic), 50 mil. UFC; caps., 5 doze.. Caps. 500 mil. UFC.	rii antibioticelor. Preparatele sunt indicate, de asemenea, în perioada postoperatorie în cazul intervențiilor chirurgicale la organele digestive. **Supozitoarele, pulberile pentru soluții de uz topic** se folosesc în tratamentul disbacteriozei intestinale, în maladiile acute și cronice ale sistemului urogenital, în pregătirea prenatală a femeilor cu risc de complicații infecțioase. **Pulberile pentru soluție orală și pentru uz topic** se folosesc în profilaxia mastitei la femeile care alăptează. Multe bifidobacterii sunt rezistente la antibiotice, de aceea se admite utilizarea lor concomitentă cu preparate antibacteriene. Aceste remedii sunt cele mai preferabile atunci când de probiotic are nevoie un copil. **Regim de dozare** ■ **Bifidumbacterina pulbere** se administrează în timpul meselor, amestecând cu alimente lichide (preferabil, lactate acidulate). ■ Cu scop terapeutic în disbacterioză – câte 2 plicuri de 3-4 ori pe zi. Cura de tratament – 3-4 săptămâni, se repetă peste o lună. ■ În tratamentul infecțiilor intestinale acute - câte 2 plicuri de

		3-4 ori pe zi pe parcursul a 5-7 zile. ■ În profilaxia maladiilor intestinale - câte 2 plicuri de 1-2 ori pe zi timp de 2-3 săptămâni, curele se repetă de 2-3 ori pe an. **Doze și mod de administrare**: se administrează *p/o*. În *infecții intestinale acute și disbacterioză*: la copii născuți prematur de 0-3 ani – 1 doză de 2 ori/zi, copii de 3-7 ani – 1 doză de 3 ori/zi, la adolescenți și adulți – 2-3 doze de 2 ori/zi. În *maladii cronice* la copii – 3 doze 1 dată/zi, cura de tratament - 10 zile; la adulți – 2 doze de 2 ori/zi, cura de tratament – 12-15 zile. **Atenționări**: preparatul sub formă de pulbere va fi prescris cu precauție la copii cu insuficiență de lactază. ■**Bifidumbacterina uscată** reprezintă o pulbere pentru prepararea soluției. În maladiile intestinale inflamatorii, aceasta se administrează cu 20-40 de minute înainte de mese – câte 5 doze de 2-3 ori pe zi, cura de tratament – de la 2-4 săptămâni până la 3 luni, cura profilactică – 1-2 săptămâni. ■ **Bifidumbacterina forte** se produce sub formă de pulbere și capsule. Preparatul trebuie luat în timpul meselor.

		Doze şi mod de administrare: se prescrie *intern* de la naştere până la 1 an câte 2,5 doze, celorlalţi – câte 5 doze de 2-3 ori pe zi. Durata tratamentului constituie în medie 20 de zile. Înainte de utilizare, pulberea se amestecă cu alimente lichide, preferabil cu un produs lactat acidulat, la nou-născuţi şi sugari – cu laptele matern sau cu amestec pentru alimentare artificială. Preparatul poate fi amestecat cu 30-50 ml de apă fiartă de temperatura camerei. Suspensia obţinută trebuie băută fără a se obţine dizolvarea completă. ■ Capsulele se administrează împreună cu apă sau cu un produs lactat acidulat. Pentru copii, capsulele pot fi deschise, iar conţinutul lor se foloseşte ca şi pulberea. ■ La adulţi cu scop terapeutic preparatul se prescrie câte 2 plicuri sau 2 capsule de 2-3 ori pe zi. În infecţia intestinală acută cura recomandată este de 5-7 zile. În disbacterioză, maladii alergice – 15-21 de zile. Dacă este necesar, tratamentul poate fi repetat de 2-3 ori la un interval de o lună. ■ Modul de administrare a preparatului **Probifor** este analogic

		cu cel al Bifidumbacterinei forte (vezi anterior). ■ În infecția intestinală acută se folosesc 2-3 plicuri sau 2-3 capsule de 2 ori pe zi, cura de tratament – 3-5 zile. ■ În patologiile cronice ale TGI, sindromul intestinului iritabil – o dată, 3 plicuri sau 3 capsule în timpul mesei sau câte 2 plicuri (2 capsule) de 2 ori pe zi. Cura de tratament – 5-15 zile. ■ În tratamentul disbacteriozei, al infecțiilor intestinale cronice, maladiilor cutanate – câte 2-3 plicuri sau 2-3 capsule de 2 ori pe zi. Cura de tratament – 7-10 zile. ■ Pentru copii, dozele tuturor preparatelor se ajustează individual, în funcție de vârsta copilului.

Dozele recomandate la o priză de bifidumbacterină și lactobacterină într-o serie de maladii și stări

Maladie (stare)/vârsta	Forma și numărul de doze				
	flac.	pulb.*	caps.*	compr.*	supoz.
Infecții intestinale acute timp de 2-4 săpt.:					
de la 0 până la 6 luni	2,5-5	2,5-5	-	-	-
de la 6 luni până la 3 ani	5	5	5	-	-
de la 3 ani și mai mult	5	5	5	5	5

În tratamentul complex al pneumoniei, septicemiei şi altor maladii septico-purulente timp de 2-4 săpt. (p/o)*: de la 0 până la 6 luni de la 6 luni până la 3 ani de la 3 ani şi mai mult	 5 5 5	 2,5 5 5	 - 5 5	 - - 5	 - - 1
Maladii acute şi cronice ale intestinului gros şi subţi-re timp de 2-4 săpt. (p/o)*: de la 3 ani şi mai mult	5	5	5	5	1*
Disbacterioza timp de până la 3 luni (p/o)*: de la 0 până la 6 luni de la 6 luni până la 3 ani de la 3 ani şi mai mult	 3-5* 5 5	 2,5 5 5	 - 5 5	 - - 5	 - - 1*
Profilaxia mastitei timp de 5 zile (topic)*	2,5	2,5	2,5	-	-
Maladii inflamatorii ale organelor genitale feminine şi pregătirea prenatală a femeilor însărcinate timp de 5-8 zile (i/vag.)	5-10	5-10	5-10	-	1
Colpita nespecifică timp de 5-8 zile (i/vag.)	5-10	5-10	5-10	-	1
Disbioza vaginală tip de 10-20 de zile (i/vag.)	5-10	5-10	5-10	-	1

Pregătirea pentru intervenţii chirurgicale ginecologi-ce programate timp de 5-8 zile (i/vag.)	5-10	5-10	5-10	-	1
Dacă este necesar, cura de tratament poate fi repetată.					
*Numai pentru bifidumbacterină.					

Substanţe active: *Bifidobacterii + Enterococi*		
Bifiform, (*Ferrosan A/S.*, Danemarca)	Caps.	Pe lângă substanţele active principale, în acest preparat există componente auxiliare – prebiotice, care stimulează multiplicarea microorganismelor saprofite în organism. Acestea includ dextroză, extract de drojdie, gumă din boabe de roşcov, stearat de magneziu, lactuloză. Preparatul este utilizat pentru normalizarea microflorei intestinale, prevenirea şi tratamentul tulburărilor gastrointestinale, al maladiilor cronice ale TGI, precum şi pentru menţinerea imunităţii. Poate fi administrat în paralel cu antibiotice. **Contraindicaţii:** vârsta sub 2 ani. ■ În diareea acută, se prescrie câte o capsulă de 4 ori pe zi, până la normalizarea scaunului. Apoi – câte 2-3 capsule pe zi până la dispariţia completă a simptomelor. ■ Pentru normalizarea microflorei intestinale şi susţinerea siste-

		mului imunitar – câte 2-3 capsule pe parcursul a 10-21 de zile. ■ În profilaxia disbacteriozei la administrarea antibioticelor anti-helicobacter – câte 2 capsule de 2 ori pe zi pe parcursul a 2 săptămâni. ■ La copii de la vârsta de 2 ani se prescrie câte 1 capsulă de 2-3 ori pe zi. Dacă copilul nu poate înghiţi capsula, aceasta trebuie deschisă şi conţinutul ei se amestecă cu o cantitate mică de lichid; dacă este necesar – până la 4 capsule pe zi. Durata tratamentului depinde de cauza dezvoltării disbacteriozei şi de particularităţile individuale ale organismului (10-21 de zile).
Bifiform kids, (*Ferrosan A/S.*, Danemarca)	Compr. masticabile.	Preparat complex, conţine lacto- şi bifidobacterii şi vitamine din grupa B. **Indicaţii:** tratamentul infecţiilor intestinale acute de diversă etiologie, profilaxia şi tratamentul disbacteriozei, terapia complexă a alergiei alimentare la copiii de 3-12 ani. **Doze şi mod de administrare:** cu scop profilactic – câte 1 comprimat de 2 ori pe zi; pentru tratament – câte 2 comprimate de 2-3 ori pe zi.

Substanţe active: *Bifidobacterii + Lisocim*		
Bifilis, (WIGEL) (Enzyme Company, Rusia) **Bifilis,** (Enzyme Company, Rusia)	Praf liof. p/prep. susp. orale (flac.), 5 doze. Supoz. vaginale şi rectale.	Bifidobacteriile contribuie la normalizarea microflorei intestinale. Lisocimul posedă proprietăţi antibacteriene şi antiinflamatoare. O astfel de combinaţie sporeşte eficienţa preparatului. **Indicaţii:** tratamentul şi profilaxia disbacteriozei şi a infecţiilor intestinale. Preparatul poate fi folosit la orice vârstă, precum şi administrat în paralel cu antibiotice. ■ **Bifilis** se administrează rectal după golirea intestinului de 3 ori pe zi câte 1-2 supozitoare. Durata tratamentului în infecţiile intestinale acute constituie 7-10 zile, în formele prelungite şi cronice de maladie, disbacterioze – 10-14 zile şi mai mult. La copii preparatul se prescrie câte un supozitor de 2-3 ori pe zi timp de 7 zile. ■ Peste **pulberea Bifilis (WIGEL)** în flacon se toarnă apă fiartă de temperatura camerei, se închide cu dopul, se lasă pentru 2-3 minute şi se agită. Adulţii trebuie să administreze preparatul cu 20-30 de minute înainte de mese, copiilor li se poate da

		chiar înainte de mese sau cu primele porții de alimente. ■ În infecții intestinale acute – câte 5 doze de 2-3 ori pe zi în cure a câte 5-7 zile, în cazuri izolate – până la 20 de zile. În profilaxia disbacteriozei și a infecțiilor intestinale – câte 5 doze de 2 ori pe zi timp de 10 zile. Copiilor cu vârsta sub 3 luni li se vor da câte 2,5 doze la o priză. Curele de tratament se repetă cu un interval de 2-3 luni.

PREPARATE CARE CONȚIN LACTOBACTERII

Dintre acestea fac parte lactobacterina, acilactul, acipolul, gastrofarmul, florinul forte, ecofemina ș.a.

Principiul activ al acestora sunt lactobacteriile vii, care posedă o activitate antagonistă în raport cu un spectru larg de bacterii patogene și convențional patogene. Lactobacilii normalizează activitatea digestivă a TGI, ameliorează procesele metabolice, contribuie la restabilirea imunității naturale. Nu se recomandă prescrierea preparatelor care conțin lactobacterii la bolnavii cu candidamicoze. Se admite utilizarea concomitentă cu chimioterapice și antibiotice. Dozele recomandate de lactobacterii într-o serie de maladii și stări sunt prezentate în tabelul ce urmează.

Denumirea comercială, producător	Forma de livrare	Particularitățile generale
Substanța activă – ***Lactobacterii***		
Lactobacterină, (Microgen NPO, Rusia)	Compr., pulberere liof. p/prep. suspensiei orale 2 și 4 mld. UFC/ doza (flac.), supoz. vaginale pentru uz topic, cîte 3 și 5 doze.	**Indicațiile principale**: infecții intestinale acute și maladii inflamatoare cronice ale TGI, asociate cu fenomene disbiotice accentuate. De asemenea, aceste preparate se includ în componența terapiei complexe a afecțiunilor de piele alergice. Comprimatele cu lactobacterii se pot dizolva în gură în maladiile inflamatorii ale cavității bucale. Preparatele sunt rezistente la majoritatea antibioticelor, pot fi prescrise pe fundal de terapie antibacteriană. În tratamentul diareii infecțioase acestea pot fi utilizate în loc de preparate antibacteriene (potrivit deciziei medicului). **Contraindicații**: candidoză. În procesul activității vitale, lactobacteriile elimină acizi organici care contribuie la multiplicarea fungilor de genul Candida.
Acilact, (Lanafarm, Rusia)	Compr., pulbere liof. p/prep. suspensiei orale și (flac.), 5 doze; compr., 10 și 50 mil. UFC; supoz. vaginale pentru uz topic.	■ **Lactobacterina uscată** se produce sub formă de pulbere din care chiar înaintea administrării se prepară o suspensie potrivit raportului 5 ml (1 linguriță) de apă fiartă de temperatura camerei la 1 doză de preparat.

		■ Dozarea pentru adulți – câte 5 doze de 2-3 ori pe zi cu 40-60 de minute înainte de mese. Este de dorit ca preparatul să fie luat cu lapte. Cura de tratament în disbacterioză – 3-4 săptămâni, în terapia de durată și cronică a proceselor infecțioase-inflamatoare – cel puțin 4-6 săptămâni. ■ Comprimatele de **Lactobacterină** se administrează cu 30-40 de minute înainte de mese.
Lacidofil, (Lallemand Health Solutions Inc., Canada; pentru World Medicine Limited, Marea Britanie)	Caps., o caps. conține 2 mlrd. bacterii vii liofilizate: Lactobacillus rhamnosus Rosell-11, 1,9 mlrd; Lactobacillus acidophilus Rosell-52, 0,1 mlrd.	■ În procesele infecțioase-inflamatoare acute în TGI – câte 5 comprimate de 2-3 ori pe zi, cura de tratament – 7-8 zile. ■ În infecțiile persistente – câte 5 comprimate de 2-3 ori pe zi, cura de tratament – 14-25 de zile. ■ În maladiile mucoasei bucale – câte 4-6 comprimate de 2-3 ori pe zi timp de 14-15 zile (comprimatele se dizolvă în gură). ■ **Acilact** se produce sub formă de comprimate și pulbere. Un comprimat reprezintă o doză. Pentru prepararea suspensiei din pulbere, într-un pahar se toarnă apă fiartă de temperatura camerei conform raportului 1 linguriță la 1 doză de preparat (numărul de doze în flacon va fi consultat pe etichetă). O cantitate mică din această apă

		se toarnă în flacon, se închide cu dopul şi se agită bine, până la dizolvarea preparatului (de obicei, cel mult 5 minute). Apoi, conţinutul flaconului se toarnă în paharul cu apa rămasă şi se amestecă, 1 linguriţă de suspensie obţinută constituie 1 doză. Adulţilor li se recomandă să administreze câte 5 doze de 2-3 ori pe zi, cu cel târziu 20-30 de minute înainte de mese. ■ În procese inflamatorii acute în intestin, cura de tratament constituie 7- zile, în forme de maladii prelungite şi recidivante – 14-21 de zile. ■ Dozele de preparat pentru copii se ajustează individual, în funcţie de vârsta copilului. **Lacidofil** se administrează în timpul meselor, cu o cantitate suficientă de apă. Pentru copiii cu vârsta până la 3 ani capsula poate fi deschisă şi conţinutul acesteia poate fi amestecat cu apă sau cu alimente răcite în prealabil. Cu scop profilactic, pentru menţinerea microflorei normale a intestinului: copiilor cu vârsta de la 6 luni se indică câte o capsulă peste o zi, copiilor de la 3 ani şi mai mari – câte 1 capsulă o dată pe zi,

		adulților – câte 1-2 capsule pe zi. Durata administrării preparatului constituie 20 de zile. Profilaxia și tratamentul diareii, determinate de administrarea antibioticelor (inclusiv cauzată de *Clostridium difficile*): Lacidofil se administrează cu 2 ore până la sau după administrarea antibioticelor. Copiilor de la 6 până la 12 luni se indică câte 1 capsulă pe zi; de la 1 an până la 3 ani – câte 1 capsulă de 2 ori pe zi, de la 3 până la 12 ani câte 1 capsulă de 2-3 ori pe zi, copiilor cu vârsta peste 12 ani și adulților – câte 1-2 capsule de 3 ori pe zi. Durata tratamentului este determinată de durata administrării antibioticelor. În tratamentul diareii determinată de administrarea antibioticelor, terapia se va prelungi până la dispariția simptomelor maladiei. Ulterior se poate trece la administrare cu scop profilactic. Tratamentul disfuncțiilor intestinale tranzitorii (atât diareii, cât și constipației), determinate de modificarea dietei, călătorii și alte cauze: copiilor de la 6 până la 12 luni se indică câte 1 capsulă pe zi, de la 1 an până la 3 ani - câte 1 capsulă de 2 ori pe zi, mai mari de 3 ani – câte 1 capsulă

		de 3 ori pe zi până la dispariția simptomelor, adulților – câte 1-2 capsule de 3 ori pe zi până la dispariția simptomelor. Ulterior, preparatul poate fi administrat pentru menținerea microflorei intestinale normale.
Substanțe active – *Lactobacterii acidofile + Polizaharidă de ciuperci de chefir*		
Acipol, (Lecco, Rusia)	Capsule.	Preparatul inhibă multiplicarea microorganismelor patogene, ameliorează funcționarea sistemului imunitar. **Indicații**: profilaxia și tratamentul maladiilor acute și cronice ale TGI, a disbacteriozei, alergiei alimentare, stimularea imunității la persoanele slăbite în urma maladiei suportate. **Contraindicații**: vârsta sub 3 ani. ■ Capsulele se administrează cu apă fiartă: - la adulți și copii cu vârsta de peste 3 ani – câte 1 capsulă de 3-4 ori pe zi cu 30 de minute înainte de mese; la copii de 3 luni-3 ani: câte 1 capsulă de 2-3 ori pe zi, cu alimente. Capsula se deschide și conținutul acesteia se dizolvă în lapte sau în apă fiartă. ■ În infecțiile intestinale acute durata tratamentului constituie 5-8 zile. Cu scop profilactic – câte

		1 capsulă 1 dată în zi timp de 10-15 zile. ■ Curele repetate se efectuează nu mai devreme decât peste 1 lună după finalizarea celei precedente.
Substanțe active – *Bifidobacterii + Lactobacterii + Lactoză*		
Florin forte, (Partner, Rusia)	Pulbere orală – 50 mil. UFC (plicuri).	Combinația de lacto- și bifidobacterii inhibă microorganismele patogene. Lactoza posedă proprietăți prebiotice, contribuie la creșterea bacteriilor din microflora intestinală normală. Preparatul se utilizează în maladiile TGI însoțite de dereglarea microflorei intestinale normale. De asemenea – în infecții intestinale acute (inclusiv virale) și în perioada de reconvalescență după acestea. Este compatibil cu preparatele antibacteriene. ■ Înainte de administrare, preparatul se amestecă cu alimente lichide, de dorit, cu un produs lactat acidulat, la sugari – cu laptele matern sau cu amestec pentru alimentare artificială. Poate fi amestecat cu 30-50 ml de apă fiartă de temperatura camerei. Suspensia apoasă obținută se bea fără a aștepta dizolvarea completă. ■ Preparatul se ia în timpul meselor. La adulți se prescriu câte 2 plicuri de 3 ori pe zi. Cura

		de tratament în infecțiile intestinale acute – 5-7 zile. În disbacterioză și în perioada de restabilire după maladiile suportate – 10-15 zile. ■ Dozele pentru copii se ajustează în mod individual, ținând cont de vârsta copilului. La copii de 0-6 luni – *intern* câte 1 doză de 2 ori pe zi, de la 6 luni până la 3 ani – câte 1 doză de 3 ori/zi, de 3 ani și mai mari – câte 1 doză de 3-4 ori/zi, la adulți – 2 doze de 3 ori/zi.
Preparat complex care conține Lacto- și Bifidobacterii, Enterococ 10^7 UFC (10^8 UFC).		
Linex, *(Lekd.d.,* Slovenia) **Linexforte,** (*Lekd.d.,* Slovenia)	Caps. Caps.	**Indicații**: profilaxia și tratamentul disbacteriozei intestinale. **Doze și mod de administrare**: la copii: 0-24 de luni – intern câte 1 caps. de 3 ori/zi, copii de 2-12 ani – câte 1-2 caps. de 3 ori/zi; la adulți: 1-2 caps. de 1-3 ori/zi.

Preparate care conțin colibacili

Sunt produse pe bază de bacterii vii E. coli M17. Acțiunea terapeutică a acestora este determinată de proprietățile antagoniste ale bacteriilor vii, precum și de activitatea imunomodulatoare și adjuvantă a lipopolizaharidei bacteriene.

Denumirea comercială, producător	Forma de livrare	Particularitățile generale
Substanța activă – *Colibacili de tulpina M17*		
Colibacterină uscată, (Microgen NPO, Rusia)	Liof. (flac.) pentru prep. sol. orale, 5 doze; suspensie orală, 2,3 5 doze.	Se utilizează în tratamentul dizenteriei persistente și cronice, al colitelor și enterocolitelor, disbacteriozelor. Se folosește în perioada de restabilire după infecții intestinale acute. În primele zile de administrare sunt posibile meteorism și dureri intestinale. Într-o serie de cazuri administrarea poate provoca intensificarea diareii. Nu poate fi administrată împreună cu antibiotice. **Contraindicații**: colita ulceroasă nespecifică și boala Crohn în faza de acutizare, vârsta sub 6 luni. **Interacțiuni:** nu se admite efectuarea concomitentă a chimioterapici și a terapiei cu antibiotice. **Doze și mod de administrare**: conținutul flaconului se diluează în apă fiartă rece conform raportului 5 ml (1 linguriță) la o doză de preparat. Se administrează cu 30-40 de minute înainte de mese. Pe parcursul a 24 de ore se folosesc 6-12 doze în 2-3 prize. Medicul stabilește numărul exact de doze și durata tratamentu-

		lui. Dacă este necesar, curele de tratament pot fi repetate, dar nu mai devreme decât peste 3-6 luni, cu investigarea preliminară a microflorei tractului gastrointestinal. În intervalele dintre cure deseori sunt prescrise preparate care conţin bifido- şi lactobacterii. Dozele la copii se stabilesc în mod individual în funcţie de vârstă: la copii de 6-12 luni – câte 2-4 doze, de 1-3 ani – câte 4-5 doze; mai mari de 3 ani şi la adulţi – 6-12 doze. Tratamentul *disbacteriozei, colitelor şi enterocolitelor cronice*: la copii de 6-12 luni – câte 2 doze; de 1-3 ani – 4 doze; mai mari de 3 ani şi la adulţi – 6-12 doze. Durata tratamentului – vezi instrucţiunea pentru utilizarea preparatului.
Substanţe active – *Bifidobacterii + Colibacili*		
Bificol, (Microgen NPO, Rusia)	Pulbere liof. pentru prep. sol. orale, flac., 5 doze; mărunţit (plic), 5 doze.	**Indicaţii:** disbacterioză, inclusiv pe fundal de infecţii intestinale, maladii inflamatoare ale TGI, precum şi perioada de restabilire după chimioterapie. Colibacilul este nerezistent la antibiotice, de aceea preparatul nu poate fi folosit în timpul terapiei antibacteriene. În timpul administrării sunt posibile un discon-

		fort gastrointestinal uşor şi reacţii alergice. **Contraindicaţii**: vârsta sub 6 luni.
Bificol uscat, (Microgen NPO, Rusia)	Pulbere liof. pentru prep. sol. orale (flac.), 2,3, 5 doze.	**Doze şi mod de administrare**: **Bificol** chiar înainte de administrare se diluează cu apă fiartă de temperatura camerei potrivit proporţiei 1 linguriţă de apă la 1 doză. Se administrează cu 20-30 de minute înainte de mese, câte 3-5 doze de 2 ori pe zi. Cura de tratament în forme acute – cel puţin 2 săptămâni. În perioada de restabilire – 21-30 de zile. În colită după dizenteria suportată – cel puţin 4-6 săptămâni. În colitele, enterocolitele cronice şi în colita ulceroasă nespecifică – până la 45-60 de zile. În hiperaciditatea gastrică se recomandă cu 5-10 minute înaintea administrării preparatului să se bea o jumătate de pahar de apă minerală „Borjomi", „Esentuki" (nr. 4 sau nr. 17) sau soluţie de bicarbonat de sodiu (1/2 linguriţă la 1 pahar de apă). **Bificol uscat,** înainte de administrare, se dizolvă conform raportului 1 linguriţă la 1 doză de preparat. Se administrează cu 30-40 de minute înainte de mese. În pe-

		rioada de restabilire după infecții intestinale acute se administrează câte 5 doze de 2-3 ori pe zi timp de 14-21 de zile. În tratamentul disbacteriozei, colitelor și enterocolitelor cronice – câte 5 doze de 2-3 ori pe zi timp de până la 3 săptămâni. Dacă este necesar, curele pot fi repetate, dar nu mai devreme decât peste 2 luni după finisarea tratamentului, cu controlul preliminar al microflorei intestinale.

Preparate pe bază de reprezentanți saprofiți ai genului *Bacillus*

Indicații pentru administrarea probioticelor din spori: infecții intestinale acute, disbioză de diversă etiologie, profilaxia complicațiilor septico-purulente în perioada postoperatorie. Utilizarea concomitentă a probioticelor din spori cu antibiotice și preparate chimice este irațională. La administrarea perorală, preparatele se iau cu 30-60 de minute înainte de mese.

Denumirea comercială, producător	Forma de livrare	Particularitățile generale
Substanța activă – ***Spori uscați liofilizați de bacterii de genul Bacillus***		
Bactisubtil, (*Patheon France*, Franța)	Caps., 35 mg.	Reprezintă niște bacili obținuți pe cale artificială, care elimină substanțe antibacteriene cu un spectru larg de acțiune. Inhibă dezvolta-

		rea bacteriilor patogene, exercită o acțiune antidiareică, contribuie la restabilirea microflorei intestinale.
Sporobacterină, (Bakoren, Rusia)	Suspensie orală, flac., 1, 2 și 5 ml; flac. – pic., 5 și 10 ml.	**Bactisubtil** **Indicații:** diaree acută și cronică, inclusiv infecțioasă, disbacterioză intestinală (mai ales, după tratamentul cu antibiotice); enterită, enterocolită. Se folosesc în profilaxia și tratamentul dereglărilor funcției intestinale, provocate de chimio- și radioterapie. Nu se administrează concomitent cu antibiotice.
Biosporină, (Institutul Central de Cercetare al Ministerului rus al apărării ÎFS, Rusia)	Compr., 1 și 2 doze; liof. p/prep. suspensiei orale și uz topic (flac.), 1, 2, 5 și 10 doze.	**Contraindicații**: imunodeficiență, vârsta sub 3 ani. **Doze și mod de administrare**: capsulele se administrează cu o oră înainte de mese. Dozele recomandate: • copii cu vârsta peste 7 ani – 3-6 capsule pe zi pe parcursul a 7-10 zile; • adolescenți și adulți – 4-8 capsule pe zi pe parcursul a 7-10 zile.
Flonivin BS, (*Galenika-CirnaGora D.O.O.*, Muntenegru)	Caps., 35 mg.	La copiii mici sau la adulții cu dificultăți de înghițire, capsulele pot fi deschise și conținutul lor poate fi luat cu lichid rece sau călduț.

		Sporobacterină **Indicații**: tratamentul și profilaxia infecțiilor chirurgicale, intestinale și a disbacteriozelor provocate de microorganisme patogene și convențional patogene. **Efecte adverse**: rar sunt posibile frisoane, erupții, dureri abdominale, diaree. **Doze și mod de administrare**: se prescrie *p/o*. La copii: în tratamentul *infecțiilor intestinale acute* la vârsta de 6 luni-3 ani – câte 0,5 ml de 2 ori/zi, mai mari de 3 ani – câte 1 ml de 2 ori/zi timp de 7-10 zile; în tratamentul *disbacteriozei* – în aceleași doze timp de 20 de zile. La adulți: în tratamentul *infecțiilor intestinale acute* – câte 1 ml de 2 ori/zi timp de 7-10 zile, în tratamentul și profilaxia *infecțiilor chirurgicale*: câte 5 ml 1 dată/zi pe parcursul a 5 zile înainte și după intervenția chirurgicală. **Biosporină** **Indicații**: tratamentul și profilaxia infecțiilor intestinale acute, profilaxia infecțiilor chirurgicale, tratamentul candidozei vulvovaginale și al vaginitei bacteriene. **Doze și mod de administrare**: se prescrie de la vârsta de 1 an de

		2-3 ori pe zi. În tratamentul *infecțiilor intestinale acute* – timp de 5-7 zile: la copii de 1 an și peste – câte 1 doză de 2 ori/zi, la adulți – 2 doze de 3 ori/zi. În tratamentul *disbacteriozei intestinale* – de 2 ori/zi timp de 10-14 zile; la copii sub 1 an și mai mari – câte 1 doză, la adulți – câte 2 doze. **Flonivin BS** **Indicații:** tratamentul diareii acute și cronice, colitei și enterocolitei, disbacteriozei intestinale, meteorismului. **Contraindicații**: imunodeficiență primară, hipersensibilitate. **Doze și mod de administrare**: la copii cu vârsta peste 7 ani – câte 2-6 caps./zi; la adolescenți și adulți – câte 4-8 caps./zi. Cura de tratament – 7-10 zile.

PREBIOTICE

Denumirea comercială, producător	Forma de livrare	Particularitățile generale
	Substanța activă – *Lactuloză*	
Duphalac, (*Abbott Biologicals B.V.*, Olanda)	Sirop 667,5 mg/ml (plic, flac.).	Lactuloza se scindează în organism în acizi organici, care creează un mediu favorabil pentru multiplicarea bacteriilor saprofite, care colonizează intestinul.

Normase, (*L.Molteni&C. DeiFratelli-AlittiSocieta Di EsercizioS.p.A.*, Italia)	Sirop 667 mg/ml (flac.).	Preparatele pot fi folosite la femeile însărcinate şi la cele care alăptează, şi la copii din primele zile de viaţă. **Indicaţii**: disbacterioza intestinală, infestarea cu Salmonella, enterită provocată de Salmonella şi Shigella, sindromul dispepsiei de putrefacţie. În disbacterioze uşoare, lactuloza poate fi utilizată independent, în dereglări severe – în combinaţie cu probiotice. Preparatul poate fi administrat împreună cu antibiotice. **Efecte adverse** posibile: meteorism, diaree, dureri abdominale. **Contraindicaţii:** ocluzie intestinală, hemoragie intestinală, suspiciuni de apendicită. Preparatele conţin zahăr (într-o cantitate nesemnificativă), motiv pentru care vor fi prescrise cu prudenţă la pacienţii cu diabet zaharat. **Doze şi mod de administrare**: doza nictemerală în tratamentul disbacteriozei intestinale: • copii cu vârsta sub 1 an – 1,5-3 ml; • copii de 1-3 ani – 3 ml; • copii de 4-7 ani – 5 ml; • copii cu vârsta peste 7 ani şi adulţi – 5-10 ml.

		Preparatul se administrează în timpul meselor sau după acestea de 2-4 ori pe zi. Durata tratamentului constituie 10-14 zile, curele repetate se prescriu cu intervale de o săptămână. În tratamentul infecțiilor intestinale acute (salmoneloză, shigeloză): în primele 10-12 zile – câte 15 ml de 3 ori pe zi, după o pauză de o săptămână – în aceeași doză de 5 ori pe zi.

f) DIAREE

Prin noțiunea de diaree se subînțelege golirea întețită, de regulă, de peste 3 ori pe zi, a intestinului cu eliminarea unui scaun neformat, lichid sau păstos. Conținutul de apă în diaree se ridică până la 85-95%.

Diareea poate să apară, ca o complicație, la administrarea următoarelor medicamente:

- preparate antisecretoare (H_2-histaminoblocante, inhibitori de K+-H+ATP-ază),
- care intensifică funcția propulsivă a intestinului: laxative, preparate anticolinesterazice, M-colinomimetice, antibiotice din grupul macrolidelor (mai ales, eritromicină), acidul clavulanic (de exemplu, în componența augmentinei), analogi sintetici ai prostaglandinelor (misoprostol);
- care sporesc secreția de lichid în lumenul intestinal: preparate ce conțin prostaglandine, acizi biliari (henocol, henofalc etc.), antiacide care conțin magneziu etc.; laxative saline, lactuloza;
- care irită peretele intestinal: laxative (preparate de revent, aloe, bisacodil etc.), tetraciclină, neomicină;

- la afectarea toxică a mucoasei intestinale (citostatice, preparate antivirale – inhibitori de protează HIV);
- care provoacă disbacterioză etc.

Reducerea producției de acid clorhidric de către preparatele antisecretoare puternice (blocante ale receptorilor H_2-histaminici, inhibitori de K+-H+ATP-ază) conduce la creșterea pH-ului intragastric, împiedicând transformarea pepsinogenului în pepsină care participă la scindarea proteinelor din alimente. În afară de aceasta, scăderea producției de suc gastric contribuie la micșorarea eliminării de enzime digestive pancreatice și a bilei, fapt care, de asemenea, contribuie la dereglarea procesului digestiv și la dezvoltarea diareii și a altor tulburări ale funcției TGI (meteorism, dispepsie). Cauza diareii poate fi și dezvoltarea unei infecții intestinale ca urmare a scăderii funcției de barieră a stomacului în condiții de reducere a acidității. Au fost descrise cazuri de dezvoltare a gastroenteritei cu *Salmonella*, a gastroenteritei cu *Campilobacter* și a altor infecții la administrarea H_2-blocantelor și inhibitorilor K+-H+ATP-azei.

Este necesar să se acorde atenție diareii care se întâlnește frecvent la administrarea antibioticelor – așa-numita diaree postantibiotică sau asociată cu antibioticele, care are la bază enterocolita provocată de microflora convențional patogenă aerobă sau anaerobă, sau cea micotică. Sunt posibile, de asemenea, asocieri virusuri-microbi sau virusuri-fungi. Totodată, unii pacienți, pe fundalul terapiei cu antibiotice, pot dezvolta o disbacterioză severă și ca o consecință mai periculoasă a acesteia – enterocolită pseudomembranoasă provocată de microorganismele *C. difficile*.

Diareea condiționată de *Clostridium difficile* reprezintă 30% dintre toate diareile asociate cu antibiotice. În opinia unor savanți, acest termen are o interpretare largă și nu poate fi egalat cu noțiunea de disbacterioză. Pentru a preveni diareea asociată cu antibiotice trebuie evaluați, în primul rând, factorii de risc. Astfel, aplicarea largă a lincomicinei în practica de ambulatoriu nu este justificată nici din

punct de vedere microbiologic, nici clinic. Acest preparat trebuie utilizat doar ca un preparat de rezervă. De exemplu, riscul de dezvoltare a enterocolitei pseudomembranoase la administrarea lincomicinei sau a clindamicinei este de 80 de ori mai mare decât la utilizarea amoxicilinei. Un risc înalt de dezvoltare a DAA este legat și de administrarea *p/o* a cefalosporinelor. Dacă diareea și dispepsia nu au o manifestare pronunțată, atunci după întreruperea administrării antibioticelor această simptomatică dispare fără un tratament special.

Macrolidele deseori (aproape în 20% din cazuri) provoacă diaree și dispepsie, a cărei cauză este, într-o măsură mai mică, disbacterioza. Mecanismul principal al diareii este stimularea motilității TGI ca urmare a asemănării structurii macrolidelor cu motilina prokinetică endogenă și parțial datorită acțiunii iritante directe asupra mucoasei intestinale.

La unii pacienți diareea, inclusiv cea cronică, poate fi o urmare a administrării laxativelor, uneori din dorința de a slăbi.

Dacă există suspiciuni de diaree ca urmare a administrării unor medicamente anumite (de exemplu, care conțin prostaglandine, laxative etc.), în măsura posibilității, se va renunța la utilizarea acestora sau se va micșora doza de preparat. Cel mai des, în lipsa unor modificări profunde (disbacterioză, modificări funcționale și structurale ale mucoasei peretelui intestinul etc.) acest lucru este suficient. Dacă diareea apare după suspendarea medicamentelor, trebuie identificate alte cauze: debutul infecțiilor, maladiile TGI etc.

Dacă diareea se menține și în lipsa febrei, semnelor de intoxicație și deshidratare, se prescriu preparate antidiareice pentru a preveni pierderea de apă și electroliți, periculoasă pentru viață – loperamid (imodium) câte 1-2 capsule după fiecare act de defecație (maxim 6 capsule în 24 de ore).

În calitate de alternativă pot fi folosiți enterosorbenți: smecta (este indicată, în special, copiilor) câte 1 capsulă după fiecare act de defecație, atapulgită (1,2 g după fiecare act de defecație, dar nu mai

mult de 8,4 g în 24 de ore), tannacomp – câte 1-2 comprimate de 4 ori pe zi. Dacă există suspiciuni de deshidratare ca urmare a diareii, sunt necesari electroliţi.

Medicamente antidiareice

Indicaţiile principale

➢ Diaree de diversă etiologie.

Principiul de acţiune

Preparatele antidiareice sunt foarte neomogene şi includ mai multe grupuri de medicamente. Prntre acestea se enumeră preparate antimicrobiene, microorganisme antidiareice, adsorbanţi intestinali, precum şi preparate care reduc activitatea motorie a intestinului.

Particularităţi de utilizare

Diareea nu este o maladie independentă, ci un simptom. De aceea, pentru a o depăşi, trebuie eliminate cauzele acesteia. De exemplu, în pancreatita cronică, în tratamentul diareii ajută preparatele enzimatice, în infecţiile intestinale – medicamentele antimicrobiene etc. Însă efectuarea tratamentului maladiei de bază nu întotdeauna este suficientă, uneori fiind necesare preparate care influenţează direct frecvenţa şi consistenţa scaunului. Există mai multe varietăţi de astfel de preparate.

Adsorbanţii îmbibă în sine şi leagă substanţele care irită mucoasa intestinală, determinând astfel îngroşarea scaunului.

Stimulatorii receptorilor opioizi reduc motilitatea intestinului. Se consideră că acest grup de preparate este cel mai străvechi. Încă Hipocrate folosea preparate de opiu pentru a trata diareea, dar în secolul al XX-lea această metodă a fost abandonată din cauza răspândirii narcomaniei cu opiu. Doar începând cu anul 1971, locul principal în grupul de medicamente antidiareice a fost ocupat de preparate sintetice asemănătoare cu opiul, dar care nu influenţează conştiinţa şi nu provoacă obişnuinţă. Cel mai cunoscut remediu de acest fel

este loperamidul. Acesta cumulează selectiv în mușchi și în plexurile nervoase ale pereților intestinali, fără să ajungă în sânge. Loperamidul este un preparat eliberat fără prescripție medicală, dar nu trebuie administrat în diareea infecțioasă severă.

Ciupercile de drojdie – saharomicetele se folosesc în tratamentul diareii, inclusiv, al celei provocate de tratamentul cu antibiotice. Particularitatea genetică a acestora este rezistența la acțiunea tuturor grupurilor de preparate antibacteriene. În același timp, ele sunt sensibile la preparatele antimicotice, de aceea nu sunt prescrise concomitent cu acestea. Saharomicetele sunt capabile să suprime bacteriile patogene care, ajungând în intestin, pot conduce la apariția diareii.

Cele mai frecvente efecte adverse

- Reacții alergice

Contraindicațiile principale

- Intoleranța individuală.

Denumirea comercială, producătorul	**Forma de livrare**	**Particularitățile generale**
	Substanța activă – ***Rifaximină***	
Alfa normix, (*Alfa Wassermann S.p.A.*, Italia)	Compr. filmate., 200 mg; gran. p/ prep. susp. orale 100 mg/5 ml (flac.).	Antibiotic neabsorbabil cu un spectru larg de acțiune. Preparat antibacterian modern care acționează, practic, asupra tuturor bacteriilor care provoacă infecții ale tractului gastrointestinal, inclusiv diareea călătorilor. Se folosește, de asemenea, în sindromul creșterii excesive a microorganismelor, în encefalopatia hepatică, colita cronică și în alte maladii.

		Indicații: tratamentul infecțiilor TGI, provocate de bacterii sensibile la ABC (inclusiv, în infecții gastrointestinale acute, diareea călătorilor, sindromul creșterii excesive a microorganismelor în intestin, encefalopatia hepatică, diverticuloza necomplicată a colonului, sindromul de colon iritabil cu diaree); profilaxia complicațiilor neinfecțioase în intervențiile chirurgicale colorectale. Practic, nu se absoarbe din intestin în sânge, de aceea nu produce efecte adverse semnificative. În timpul administrării uneori apar grețuri, vomă, senzații neplăcute, dureri abdominale, vertij, cefalee și alte efecte adverse. De obicei, aceste fenomene se ameliorează independent și nu este necesară micșorarea dozei de preparat sau întreruperea tratamentului. Sunt posibile, de asemenea, reacții alergice cutanate (urticarie). În acest caz preparatul trebuie suspendat de urgență. **Contraindicații**: hipersensibilitate la componentele preparatului, ocluzie intestinală, afecțiuni ulceroase grave ale intestinului. Preparatul este permis pentru administrare de la vârsta de 12 ani.

		Doze și mod de administrare: dozele recomandate la adulți și la copii cu vârsta peste 12 ani *intern* câte 200 mg (1 compr. sau 10 ml de suspensie) la fiecare 8 ore sau câte 400 mg la fiecare 8-12 ore. Potrivit recomandării medicului, dozele și frecvența de administrare a preparatului pot fi modificate. Durata curei de tratament nu va depăși 7 zile. Dacă este necesar, cura trebuie repetată nu mai devreme decât peste 20-40 de zile.
Substanța activă – *Saccharomyces boulardii*		
Enterol, (*Biocodex*, Franța) **Opefera,** ("KENDY LTD", 8 Gurmazovsko shose, 2227 Bozhurishte, Bulgaria)	Caps. 250 mg, pulbere p/prep. suspensiei orale (plic), 100 mg. Caps. nr. 28 în flacoane.	Preparat care conține ciuperci de drojdie saharomicete. Posedă o acțiune antidiareică pronunțată. Ameliorează funcția fermentativă a intestinului. **Indicații:** disbacterioză, colite și diaree provocată de administrarea antibioticelor (tratament și profilaxie), sindromul de intestin iritabil. Preparatul poate fi administrat concomitent cu antibiotice, dar nu poate fi luat odată cu preparate antimicotice. **Efecte adverse**: senzații neplăcute în regiunea stomacului (nu impun suspendarea preparatului), reacții alergice. **Contraindicații**: hipersensibilitate la componentele preparatului,

		vârsta sub 1 an, prezența cateterului venos central. **Regim de dozare** Preparatul se produce sub formă de capsule orale sau pulbere în plicuri. Dozele recomandate: la copii de 1-3 ani – câte 1 capsulă de 2 ori pe zi timp de 5 zile; la copii de la 3 ani și la adulți – câte 1 capsulă sau 1 plic de pulbere de 1-2 ori pe zi timp de 7-10 zile. Dacă preparatul trebuie administrat la un copil mic sau la un pacient cu dificultăți de înghițire, capsula poate fi deschisă și conținutul acesteia se bea cu apă rece sau călduță. De asemenea, poate fi folosită suspensia din pulbere. Conținutul 1 plic se diluează în 1/2 de pahar cu apă caldă sau amestec de fructe. Preparatul nu se administrează cu lichide fierbinți sau cu băuturi alcoolice. **Opfera** conține bacterii liofilizate (*Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus, Streptococcus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium spp., Saccharomyces boulardii*), extract uscat de romaniță și inulină. Preparatul se indică: pentru restabilirea și normalizarea microflorei intestinale, ameliorarea digestiei; în cazul gastroenteritei, dispepsiei; pentru profilaxia

		diareii determinată de administrarea antibioticelor; în disfuncții intestinale tranzitorii (atât diaree, cât și constipație), determinate de modificarea dietei, călătoriilor și alte cauze; pentru creșterea toleranței față de lactoza din lapte; pentru profilaxia bolilor atopice (rinită alergică, astmul bronșic sau eczemă) și tratamentul în terapie complexă; pentru creșterea imunității și rezistenții generale a organismului față de maladii. Opefera se administrează intern, după mese, cu o cantitate suficientă de apă. **Mod de administrare și regim de dozare:** copii cu vârsta pînă la 3 ani și persoane care nu pot înghiți – capsula se desface, conținutul se plasează în lingură și se amestecă cu o cantitate mică de apă. Copii cu vîrsta 1-3 ani: câte 1 capsulă de 2 ori pe zi. Copii cu vârsta 3-12 ani: câte 1 capsulă de 3 ori pe zi. Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani: câte 1-2 capsule de 3 ori pe zi. Durata administrării depinde de dezvoltarea disbacteriozei și specificul organismului.

Substanța activă – *Smectită dioctaedrică*		
Neosmectină, (Pharmstandard, Rusia) **Diosmectină,** (Pharmstandard, Rusia) **Smecta,** (*BeafourIpsen Industrie*, Franța)	Pulbere p/prep. suspensiei orale (plic), 3 g.	Preparate antidiareice cu acțiune absorbantă și mucilaginoasă. Sunt capabile să elimine din organism bacteriile și virusurile care se află în lumenul intestinal. **Indicații**: diaree acută și cronică, inclusiv la copii. Preparatele se folosesc, de asemenea, în tratamentul simptomatic al sindromului algic în esofagită, gastroduodenită, ulcer gastric și duodenal, maladii ale intestinului gros, în colici intestinale. Pot intensifica constipația. **Contraindicații**: hipersensibilitate la componentele preparatului, ocluzie intestinală. Dozele recomandate de preparat **Neosmectină**: • la copii cu vârsta sub 1 an – 1 plic pe zi; • la copii de 1-2 ani – 2 plicuri pe zi; • la copii cu vârsta peste 2 ani – 2-3 plicuri pe zi; • la copii cu vârsta peste 12 ani și adulți – câte 1 plic de 3 ori pe zi. Conținutul plicului se dizolvă în 50 ml (pentru copii sub 12 ani) sau 100 ml (pentru adulți și copii mai mari de 12 ani) de apă, turnând pulberea treptat și amestecând-o uniform.

		Smecta în diareea acută se folosește în doze de: • la copii sub 1 an – 2 plicuri pe zi timp de 3 zile, apoi 1 plic pe zi; • la copii cu vârsta peste 1 an – 4 plicuri pe zi timp de 3 zile, apoi câte 2 plicuri pe zi; • la adulți – 6 plicuri pe zi. După alte indicații: • la copii sub 1 an – 1 plic pe zi; • la copii de 1-2 ani – 1-2 plicuri pe zi; • la copii cu vârsta peste 2 ani – 2-3 plicuri pe zi; • la adulți – 3 plicuri pe zi. Cura de tratament recomandată – 3-7 zile. În esofagită, preparatul se administrează după mese, în alte indicații – în intervalele dintre mese. Pentru copii, conținutul plicului se dizolvă în sticluța pentru copil (50 ml) și se împarte în mai multe prize pe parcursul zilei sau se amestecă cu alt produs semilichid (terci, piure, compot, alimente pentru copii). Pentru adulți, conținutul plicurilor se dizolvă în 1/2 de pahar cu apă, turnând pulberea treptat și amestecând-o uniform. Doza prescrisă se împarte în 3 prize pe parcursul zilei.

Substanța activă – *Loperamid*		
Loperamid, (Ozon SRL, Rusia)	Compr., 2 mg; caps., 2 mg.	Preparat antidiareic. Inhibă motilitatea intestinului datorită stimulării receptorilor opioizi. Crește tonusul sfincterului anal, de asemenea, produce un efect antisecretor. Acțiunea survine rapid și durează 4-6 ore.
Imodium, (*Catalent UK Swin-donZydis Ltd.*, Marea Britanie; *JanssenCi-lag*, Franța)	Compr. de supt, 2 mg, caps., 2 mg.	Acționează direct asupra peretelui intestinal, micșorând activitatea motorie a acestuia și crescând timpul de tranzit al conținutului prin intestin. Este eficient în diareea neinfecțioasă acută și cronică, determinată de schimbarea regimului alimentar și a compoziției calitative a alimentelor, în dereglările de absorbție, în lichefierea scaunului ca urmare a stresului și a alergiei alimentare și în alte maladii. În diareea infecțioasă, mai ales, la creșterea temperaturii corpului, pot fi folosite doar în calitate de remediu adjuvant strict după consultarea medicului. Constipația în astfel de cazuri poate conduce la absorbția toxinelor bacteriene și la agravarea stării.
Imodium plus, (*Johnson and Johnson Merck Consumer Pharmaceuticals Co.*, SUA)	Compr. masticab. (hidrocloru-ră de loperamid 2 mg, simeticonă 125 mg).	**Indicații:** tratamentul simptomatic al diareii acute și cronice, determinate de schimbarea regimului alimentar și a compoziției calitative a alimentelor, dereglă-

		rile de metabolism și de absorbție, precum și de geneză medicamentoasă, emoțională, radiologică; în diareea de geneză infecțioasă – ca remediu adjuvant. **Efecte adverse:** poate provoca constipație, meteorism, durere și disconfort abdominal, grețuri, vomă, xerostomie, senzație de arsură sau furnicare a limbii, care apare imediat după administrarea comprimatelor masticabile. De asemenea, sunt posibile fatigabilitate, somnolență, vertij. În legătură cu aceasta, se impune prudență în timpul aflării la volan și la executarea unor activități care necesită concentrarea atenției. **Contraindicații**: dizenterie acută, salmoneloză și alte infecții severe ale TGI, ocluzie intestinală, diverticuloză, colită ulceroasă acută, diaree provocată de administrarea antibioticelor cu un spectru larg de acțiune. Nu se utilizează în trimestrul 1 de sarcină, în perioada de alăptare și la vârsta sub 6 ani. **Atenționări.** Vârsta sub 5 ani (pentru caps.), insuficiența hepatică. În lipsa efectului după 2 zile de administrare, trebuie exclusă geneza infecțioasă a diareii.

		Regim de dozare **Loperamid** se administrează *p/o*: • la adulți în diaree acută și cronică – inițial 2 capsule (4 mg), apoi câte 1 capsulă (2 mg) după fiecare caz de scaun lichid. Doza nictemerală maximă – 8 capsule (16 mg); • la copii cu vârsta peste 6 ani – câte 1 capsulă (2 mg) după fiecare caz de scaun lichid. Doza nictemerală maximă – 3 capsule (6 mg). După normalizarea scaunului sau în lipsa scaunului timp de peste 12 ore, tratamentul trebuie întrerupt. Comprimatul de **Imodium** se pune pe limbă, acesta se dizolvă în câteva minute, după care se înghite cu saliva, fără apă. Doza nictemerală maximă în diareea acută și cronică la adulți – 8 comprimate (16 mg). Pentru copii numărul maxim de comprimate se calculează în funcție de masa corporală. În diareea acută, doza inițială – 2 comprimate (4 mg) pentru adulți și 1 comprimat (2 mg) pentru copii cu vârsta peste 6 ani. În continuare se administrează câte 1 comprimat (2 mg) după fiecare caz de scaun lichid. În diareea cronică, doza inițială, de asemenea, constituie 2 com-

		primate (4 mg) pentru adulți și 1 comprimat (2 mg) pentru copii cu vârsta peste 6 ani. În continuare această doză se ajustează în mod individual, astfel încât frecvența scaunului să constituie 1-2 ori pe zi. Atunci când apare scaunul normal sau scaunul lipsește timp de peste 12 ore, preparatul trebuie suspendat.

Antidepresive

Denumirea comercială, producătorul	Forma de livrare	Particularitățile generale
Substanța activă – *Amitriptilină*		
Amitriptilină, (Ozon SRL, Rusia)	Compr., 10 și 25 mg; compr. filmate, 10 și 25 mg; soluție *i/m*, 10 mg/ml (fiole), 2 ml.	**Doze și mod de administrare**: în sindromul de intestin iritabil doza nictemerală constituie 50-100 mg.
Saroten retard, (*H. Lundbeck S/A*, Danemarca)	Caps. cu acțiune prolong., 50 mg.	
Amitriptilină, (*Zentivaa.s.*, Slovacia)	Compr. filmate, 25 mg; soluție *i/m*, 10 mg/ml (fiole), 2 ml.	

g) CONSTIPAȚIE

Este cea mai frecventă complicație a farmacoterapiei, însoțită de dereglări ale funcției TGI, este dereglarea scaunului, care se manifestă prin constipație sau diaree.

În constipația provocată de medicamente se atestă scaun rar, o dată la 2-3 zile, în diaree numărul de defecații prevalează peste 3 ori pe zi.

Constipația poate fi provocată de următoarele medicamente:

- care suprimă funcția propulsivă a intestinului (anticoagulante, preparate antihistaminice, antidepresive, medicamente de genul atropinei, neuroleptice și antidepresive cu acțiune anticolinergică, spasmolitice);
- care cresc tonusul sfincterului și reduc sensibilitatea ampulei rectale (preparate opioide);
- care inhibă secreția de lichid în lumenul intestinal, de exemplu, medicamente care inhibă formarea de prostaglandine, AINS);
- care îngroașă masele fecale (antiacide care conțin aluminiu și calciu, enterosorbenți, tărâțe);
- care stimulează absorbția inversă a lichidului în intestinul gros (aldosteron, DOXA);
- care provoacă disbacterioză;
- la suspendarea laxativelor.

Factorii de risc. Constipațiile se întâlnesc mai frecvent la persoanele vârstnice și la copii, la persoanele cu patologia sistemului digestiv, la bolnavii obezi care duc un mod de viață sedentar, la bolnavii imobilizați la pat, precum și în cazul unei alimentații neechilibrate.

Profilaxia constipațiilor se reduce la următoarele activități:

- ➢ alimentația echilibrată (creșterea ponderii legumelor și fructelor bogate în fibre alimentare, în rația diurnă trebuie să existe minim 50 g de fibre alimentare), produse acidulate proaspete, sucuri;
- ➢ creșterea activității motorii și gimnastica curativă (exerciții pentru presa abdominală, „dansul occidental" etc.);
- ➢ în măsura posibilității, limitarea administrării medicamentelor care provoacă constipații.

Tratamentul

La prescrierea de laxative se va recurge numai în caz extrem. În primul rând, se prescriu preparate care cresc volumul conținutului intestinal: tărâțe medicinale, agar-agar, lactuloză. Aceste medicamente trebuie administrate cu o cantitate mare de lichid (0,5-1 l). Dacă acestea sunt ineficiente, se prescriu administrări de scurtă durată de remedii combinate; agiolax, cafiol, regulax.

Dacă este necesar, se prescriu medicamente cu acțiune iritantă: preparate care conțin antraglicozide (preparate de revent, verigariu, sena; antraseninâ, glaxena, senade), sintetice (bicasodil); acestea se prescriu pe o perioadă scurtă și cu prudență.

Este necesar de a menționa în mod special efectele adverse ale preparatelor laxative (dezvoltarea obișnuinței și dependența, dereglarea metabolismului hidro-salin, durerile spastice, iritarea intestinului etc.), care se eliberează din farmacii fără prescripție medicală. Pacienților care administrează laxative le lipsește prudența, de aceea ei nu sunt capabili să prognozeze consecințele, în special, ale administrării îndelungate a unor astfel de medicamente, dezvoltarea obișnuinței și a dependenței de acestea, atunci când fără folosirea unor laxative puternice bolnavul nu are scaun. Astfel, aceste medicamente trebuie administrate numai sub controlul medicului.

Laxativele

Tratamentul medicamentos al constipațiilor este indicat atunci când măsurile de igienă generală și dietă sunt ineficiente. Administrarea îndelungată a laxativelor trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care încordarea poate agrava starea generală a bolnavului (de exemplu, în BIC) sau crește riscul de hemoragie rectală (hemoroizi).

Indicațiile principale

- Constipație.

Cele mai frecvente efecte adverse

- Diaree, reacţii alergice.

Contraindicaţiile principale

- Ocluzie intestinală
- Maladii inflamatoare acute ale intestinului gros cu afecţiuni erozive şi ulceroase ale mucoasei
- Deshidratare
- Intoleranţa individuală.

Denumirea comercială, producătorul	**Forma de livrare**	**Particularităţile generale**
Substanţa activă – *Lactuloză*		
Duphalac, (*Solvay Biologicals B.V.; Abott-Biologicals B.V.*, Olanda)	Sirop 667,5 mg/ml: plic, 15 ml; flac., 200, 500 şi 100 ml.	Laxativ osmotic. Contribuie la multiplicarea microorganismelor amilolitice, care produc acid lactic. Micşorează formarea şi adsorbţia substanţelor toxice care conţin azot. Posedă şi proprietăţi de prebiotic. Sub influenţa preparatului componenţa bacteriilor din intestinul gros se modifică, fapt care conduce la creşterea acidităţii în lumenul intestinal şi la stimularea activităţii motorii a acestuia. Plus la aceasta, se măreşte volumul conţinutului intestinal, datorită acestui fapt se dezvoltă un efect laxativ delicat. **Indicaţii** pentru administrare în calitate de laxativ: constipaţie, inclusiv cronică, necesitatea înmuierii scaunului în scopuri medicale (de exemplu, în hemoroizi). Acţiunea poate surveni rapid sau lent – peste 24-48 de ore. Preparatele

Normase, (*L. Molteni&C. deiFratelli-AlittiSocieta di Esercizio*, Italia)	Sirop 667 mg/ml (flac.), 200 ml.	pot fi administrate la copii şi la femei însărcinate. **Efecte adverse**: meteorism, diaree, dureri abdominale, pierderea electroliţilor. **Contraindicaţii:** ocluzie intestinală, hemoragie intestinală, suspiciune de apendicită. Dat fiind faptul că preparatul conţine zahăr (într-o cantitate nesemnificativă), pacienţii cu diabet zaharat trebuie să-l folosească cu prudenţă. **Atenţionări:** sarcina, alăptare, diabetul zaharat. Nu va fi prescris în dureri abdominale, greţuri, vomă. **Regim de dozare**: preparatele se administrează în timpul meselor dimineaţa, doza se stabileşte în mod individual. În medie adulţii în tratamentul constipaţiei au nevoie de 15-45 ml/zi de preparat în doză iniţială şi 10-25 ml – în calitate de doză de menţinere. La copii cu vârsta peste 1 an: 5-15 ml/zi, la copii sub 1 an – câte 5 ml/zi (este admisibil într-o priză). Dacă ameliorarea nu survine în 2 zile de administrare, doza sau frecvenţa de administrare pot fi crescute. Dacă apare diaree, preparatul trebuie suspendat.
Substanţa activă – *Macrogol*		
Lavacol, (Fabrica farmaceutică din Moscova, Rusia)	Pulbere p/ prep. sol. orale (plic), 14 g.	Este un laxativ osmotic, ce reprezintă o substanţă macromoleculară polietilenglicolică 4000 care, datorită legăturilor hidrogenice, reţine apa în lumenul intestinal, măreşte conţinutul de lichid în chimus,

		stimulează receptorii mecanici, intensifică peristaltica; nu se absoarbe în TGI și nu se metabolizează. Acțiunea survine peste 24-48 de ore.
Forlax, Fortrans, (*Beaufo-urIpsen Industrie*, Franța)	Pulbere p/prep. sol. orale: plic – 4 g (pentru copii) și 10 g; plic – 64 g, 73,68 g.	**Indicații**: tratamentul simptomatic al constipațiilor la adulți; pregătirea pentru investigații diagnostice și intervenții chirurgicale la intestinul gros. Deoarece conține doze mici, **Forlax** este folosit în tratamentul constipațiilor în cure îndelungate. Efectul laxativ al preparatului survine la 24-48 de ore după administrare. **Efecte adverse:** în timpul administrării sunt posibile dureri abdominale, mai ales, la pacienții cu sindrom de colon iritabil. Copiii pot să dezvolte balonare, grețuri, garguiment abdominal, iritarea pielii în jurul anusului, rar – vomă. **Lavacol** și **Fortrans** conțin doze mari de substanță activă. Aceste preparate sunt folosite pentru curățarea completă a intestinului înaintea investigației endoscopice sau radiologice a intestinului gros, precum și înaintea unor intervenții chirurgicale. **Efecte adverse**: pot provoca grețuri și vomă la începutul administrării, meteorism și alte efecte adverse. În caz de administrare în doze mari, este posibilă diaree care se ameliorează de la sine la 1-2 zile după suspendarea preparatului, după care administrarea poate fi reluată în doze mai mici.

		Contraindicații: leziuni ulceroase ale mucoasei intestinului gros, ocluzie intestinală totală sau parțială, dureri abdominale de origine necunoscută, dereglări pronunțate ale stării generale a pacientului, insuficiență cardiacă, eroziuni și ulcere ale tractului gastrointestinal, dereglări ale funcției renale și alte patologii: deshidratare, insuficiență cardiacă severă etc. **Atenționări**: sarcină, alăptare. Încetinește absorbția altor medicamente; se prescrie cu interval de $\geq$ 2 ore. **Doze și mod de administrare**: *p/o* câte 10-20 g/zi. Conținutul unui plic se dizolvă într-un pahar cu apă. **Forlax** este ambalat în plicuri a câte 4 g și 10 g. Chiar înainte de administrare, preparatul trebuie dizolvat în apă. Pentru plicuri de 4 g se iau câte 50 ml de apă, pentru plicuri de 10 g – un pahar de apă. Dozele recomandate: - la adulți – 1-2 plicuri a câte 10 g pe zi, înainte de mese sau în timpul meselor. Preferabil – într-o priză, dimineața, de asemenea este posibilă administrarea dimineața și seara; - la copii de 6-12 luni – 1 plic de 4 g pe zi; - la copii de 1-4 ani – 1-2 plicuri de 4 g pe zi; - la copii de 4-8 ani – 2-4 plicuri de 4 g pe zi. Durata tratamentului va fi convenită cu medicul. **Lavacol** se administrează pe nemâncate, cu 18-20 de ore până la investigație sau in-

		tervenția chirurgicală. Conținutul unui plic (14 g) se dizolvă în 200 ml de apă. În total trebuie administrate 3 litri de soluție, câte 200 ml cu un interval de 20 de minute. Se recomandă de a lua preparatul în intervalul cuprins între orele 14.00 și 19.00. După acesta se vor consuma doar alimente lichide, iar după orele 22.00 se va renunța la mese. Conținutul unui plic de Fortrans de 64 g sau 73,68 g se toarnă în un litru de apă și se amestecă până la dizolvare completă. Cantitatea totală de soluție care trebuie consumată se calculează după formula – un litru de soluție preparată la fiecare 15-20 kg de masă corporală. Soluția poate fi administrată odată, seara, în ajunul investigației sau intervenției chirurgicale. O altă variantă – 2 prize cu volum egal seara în ajun și dimineața în ziua procedurii, dar administrarea va fi întreruptă cu 3-4 ore înaintea acesteia.
Substanța activă – *Coji de semințe de pătlagină indiană*		
Mucofalk, (*Catalent Germany Schorndorf GmbH*, Germania)	Gran. p/prep. suspensiei orale (plic), 5 g.	Este un laxativ osmotic de origine vegetală; exercită o influență benefică asupra florei intestinale și metabolismului lipidic. Preparatul conține fibre care, ajungând în intestin, se umflă. Datorită acestui fapt crește volumul conținutului intestinal și scaunul devine mai moale. O condiție obligatorie pentru efectul bun al preparatului este consumul unei cantități suficiente de lichid pe parcursul zilei (cel puțin 1,5 litri).

		Indicații: constipație funcțională, sindromul de intestin iritabil, diverticuloza intestinului gros, boala Crohn, fisuri anale, hemoroizi, perioada postoperatorie în intervențiile chirurgicale în regiunea anală, constipație în perioada de sarcină etc. Pentru că preparatul contribuie la formarea unui scaun normal, poate fi utilizat și în diaree funcțională. **Efecte adverse**: preparatul este destul de inofensiv, dintre efectele adverse pot fi menționate doar reacțiile alergice. În primele zile de tratament este posibilă intensificarea meteorismului și a senzației de preaplin în abdomen. **Contraindicații**: ocluzie intestinală, diabet zaharat decompensat, vârsta sub 12 ani, intoleranța individuală la componentele preparatului. **Atenționări:** la bolnavii cu diabet zaharat dependent de insulină, în primele zile de tratament ar putea fi necesară micșorarea dozei de insulină. Se vor consuma > 1,5 l/zi de lichid (intervalul între consumul de lichide și administrarea preparatului va constitui 0,5-1 oră).
Substanța activă – *Prucaloprid*		
Rezolor, (*Janssen-Cilag S.p.A.*, Italia);	Compr. filmate, 1 și 2 mg.	Preparat modern pentru tratamentul constipației cronice. Agonist înalt selectiv al 5-HT_4-serotoninoreceptorilor, normalizează motilitatea intestinală. Se folosește în cazurile în care alte preparate laxative nu au asigurat efectul suficient. Intensi-

		fică activitatea motorie a intestinului. În prezent acest preparat este recomandat doar femeilor, pentru că nu există date suficiente cu privire la utilizarea clinică a acestuia la bărbați. **Cele mai frecvente efecte adverse:** cefalee, grețuri, diaree și dureri abdominale. Acestea se dezvoltă aproximativ la 20% dintre pacienți, preponderent la începutul tratamentului, și dispar, de obicei, peste câteva zile, fără a fi necesară întreruperea terapiei. Alte reacții nedorite se raportează episodic. **Contraindicații:** hipersensibilitate la componentele preparatului, dereglarea severă a funcției renale, care impune efectuarea dializei, inflamație severă a intestinului (de exemplu, boala Crohn, colita ulceroasă), precum și o serie de alte maladii și stări. Nu se recomandă administrarea prepa- ratului la vârsta sub 18 ani. **Doze și mod de administrare**: Se administrează câte 2 mg 1 dată în zi, indiferent de mese, la orice oră a zilei și a nopții. La pacienții cu vârsta peste 65 de ani tratamentul începe cu 1 mg o dată în zi, în caz de necesitate, doza se mărește până la 2 mg o dată în zi.

INDEXUL ALFABETIC AL MEDICAMENTELOR

E

F

G

H

I

INDEXUL ALFABETIC AL SUBSTANŢELOR ACTIVE

R

S

T

V